

PD-1抑制剂致血清阴性肌病 - 心肌损伤1例并文献复习

苗新源, 孙妍萍*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

免疫检查点抑制剂(ICI)相关性疾病是肿瘤免疫治疗的重要并发症, 其中PD-1抑制剂可通过阻断PD-1/PD-L1信号通路引发多系统免疫损伤。此类疾病临床表现异质性高, 肌病 - 心肌损伤重叠综合征尤为罕见且预后差。本文报告一例以抗体阴性的PD-1抑制剂(替雷利珠单抗)相关重症肌无力样肌病 - 心肌损伤重叠综合征并做文献复习, 为临床上诊断和治疗该疾病提供参考。

关键词

PD-1抑制剂, 重症肌无力样肌病, 抗体阴性, 重叠综合征

A Case of Seronegative Myopathy-Myocardial Injury Due to PD-1 Inhibitor and Literature Review

Xinyuan Miao, Yanping Sun*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

Immune checkpoint inhibitor (ICI)-associated diseases are important complications of tumor immunotherapy, in which PD-1 inhibitors can trigger multisystemic immune injury by blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway. The clinical manifestations of these diseases are highly heterogeneous,

*通讯作者。

文章引用: 苗新源, 孙妍萍. PD-1 抑制剂致血清阴性肌病-心肌损伤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1544-1551. DOI: 10.12677/acm.2025.1541091

and myopathy-myocardial injury overlap syndrome is particularly rare and has a poor prognosis. In this article, we report a case of myasthenia gravis-like myopathy-myocardial injury overlap syndrome associated with an antibody-negative PD-1 inhibitor (tirilizumab) and review the literature to provide a reference for the diagnosis and treatment of this disease in clinical practice.

Keywords

PD-1 Inhibitor, Myasthenia Gravis-Like Myopathy, Antibody Negative, Overlap Syndrome

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫检查点抑制剂(ICI)的广泛应用显著改善了肿瘤疗效,但其引发的多系统免疫相关不良事件(irAEs)日益受到关注[1]。肌炎是ICI的一种罕见但可能严重甚至致命的并发症。相较于抗CTLA-4药物,PD-1/PD-L1抑制剂更易引发此症[2]。肌炎可表现为原有副肿瘤性多发性肌炎或皮肌炎的复发,也可作为新发肌炎出现[3]。同时伴有心肌炎和/或重症肌无力的患者预后不良,死亡率较高[4]。本文报告一例接受PD-1抑制剂(替雷利珠单抗)治疗的肝细胞癌患者,在用药后出现重症肌无力(MG)样表现伴肌钙蛋白升高,但血清乙酰胆碱受体(AChR)及肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)抗体均为阴性。目的在于提高对PD-1抑制剂相关性MG样肌病-心肌损伤重叠综合征的认识,明确诊断,以规范治疗,改善预后。

2. 病例描述

2.1. 现病史

患者男性,59岁。3周前无明显诱因出现右眼睑下垂,晨轻暮重,休息后缓解,伴视物重影,伴声音嘶哑,伴吞咽困难、饮水呛咳,自感四肢无力,表现为可持物及行走,但自觉费力,活动后感胸闷憋气,无恶心呕吐,无意识障碍。就诊于当地医院,行颅脑MRI检查未见明显异常。遂就诊于我院门诊,为进一步诊治,以“重症肌无力(待诊)”收入院。患者自发病以来,神志清,精神可,饮食睡眠可,大小便正常,体重无明显变化。

既往史:乙型病毒性肝炎病史20余年,HbsAg已转阴;高血压病史10年余,最高达170/100mmHg,平素口服替米沙坦等控制,血压控制可;肝恶性肿瘤病史4月,行肝癌肝部分切除术,术后予以替雷利珠单抗联合仑伐替尼综合治疗。

个人史、家族史均无特殊。

该病例报道已获得患者的知情同意,特此声明。

2.2. 体格检查

体温:36.0℃,脉搏:100次/分,呼吸:17次/分,血压:130/79 mmHg;神清,言语欠清晰,高级智能粗测正常,双侧瞳孔等大等圆,d=3 mm,对光反射灵敏,左眼内收受限,右侧上眼睑下垂,眼裂3 mm,双眼向右凝视有复视,无眼震,双侧额纹对称,鼻唇沟对称,伸舌居中,四肢肌力V级,肌张力正常,共济运动稳准,双侧痛觉对称存在,四肢腱反射(++),病理反射未引出,脑膜刺激征阴性。QMG评分20分。

2.3. 辅助检查

实验室检查: D-二聚体 700 ng/mL; 高敏肌钙蛋白 T 峰值 0.882 μg/L; 肌酸激酶(CK)升高至 627 U/L; 谷丙转氨酶 103 U/L, 谷草转氨酶 76 U/L, 乳酸脱氢酶 321 U/L; ENA 抗体谱: 抗 Ro-52 抗体可疑阳性(±)↑, 抗线粒体 2 型抗体阳性(+); 乙肝表面抗体 36.4, 乙肝 e 抗原 0.01, 乙肝 e 抗体>4.5, 乙肝核心抗体 7.6, 乙肝 DNA 定量<100; AFP、CEA、CA199 阴性。余血常规、肾功、电解质检测、空腹血糖未见明显异常。血清重症肌无力抗体 5 项均为阴性。

电生理检查: 1) 右侧正中神经 MCV 正常, CMAP 波幅偏低, F 波及 SCV 均正常右侧尺神经 MCV 正常, 近端 CMAP 波幅降低, F 波及 SCV 均正常。右侧肌皮神经、右侧腋神经、右侧股神经潜伏期及 CMAP 波幅正常。右侧副神经、右侧面神经潜伏期正常, CMAP 波幅降低。2) 右侧拇短展肌、右侧小指外展肌 RNS 低频 2 Hz、3 Hz、5 Hz 均未见波幅递减现象, 高频 20 Hz 未见明显波幅递增现象。右侧肱二头肌、右侧三角肌、右侧眼轮匝肌、右侧斜方肌 RNS 低频 2 Hz, 3 Hz, 5 Hz 均未见明显波幅递减现象。3) 右侧股外侧肌 EMG 安静状态下未见自发电位, 小力收缩时限正常, 波幅正常, 多相电位增多, 大力收缩募集尚可。右侧三角肌 EMG 安静状态下可见少量自发电位, 小力收缩时限缩窄, 波幅略低, 多相电位增多, 大力收缩近病理干扰相。左侧三角肌 EMG 安静状态下可见少量自发电位, 小力收缩时限缩窄, 波幅略低, 大力收缩近病理干扰相。右侧肱二头肌 EMG 安静状态下可见少量自发电位, 大力收缩募集尚可。结论: 1) 肌源性损害, 2) 重复神经电刺激低频衰减试验阴性, 高频递增试验阴性, 见表 1。**影像学检查:** 胸部 CT 未见胸腺异常。**心脏超声检查:** 室间隔心肌肥厚(基底段), 心瓣膜退行性变, LVEF 55%。

Table 1. Electromyography and repetitive nerve electrical stimulation findings in a patient with myogenic damage
表 1. 患者的肌电图及重复神经电刺激结果, 肌源性损害

运动传导速度 MNCS					
Nerve	潜伏期 ms	波幅 uV	传导速度 m/s	持续时间 ms	距离 mm
副神经运动右					
Neck-Trapezius	2.25	*2.5			
腋神经运动右					
Erb-Deltoid	3.29	5.8		21.3	
面神经运动右					
耳旁 - 眼轮匝肌	3.78	*0.60		4.7	
股神经运动右					
股中-Vastus med	3.61	3.0		17.6	
正中神经运动右					
Wrist-APB	4.70	*4.0		18.2	
Elbow-Wrist	8.34	*4.0	50.8	17.4	
肌皮神经运动右					
Erb-Biceps	4.67	4.2		29.7	

续表

尺神经运动右						
Wrist-ADM	2.42	5.0		12.9		
Ab.elbow-Wrist	6.93	*3.8	52.1	18.3		
感觉传导速度 SNCS						
Nerve	潜伏期 ms	波幅 uV	传导速度 m/s	持续时间 ms	距离 mm	
正中神经感觉右						
Wrist-Dig I	2.75	16.0	52.7	145		
Wrist-Dig III	3.04	19.7	52.6	160		
尺神经感觉右						
Dig V-Wrist	2.41	10.0	51.9	125		
F 波						
F 波	M-Lat ms	M-Lat (mean) ms	F% %	F-Lat (min) ms	F-Lat (max) ms	F #
正中神经 F 波右						
Wrist-APB	3.2	27.9	85.7	27.3	28.6	6.0
尺神经 F 波右						
Wrist-ADM	2.7	27.5	100	27.3	27.8	5.0
EMG MUP						
	平均波幅 uV	平均持续时间 ms		多相波占比 %		
左三角肌后束	418 ↓	8.1 ↓		5.9		
右三角肌后束	436 ↓	8.5 ↓		*40.0		
右股外侧肌	1489	14.3		46.2		
肌电图描述						
肌肉	静息活动			自发活动		
	纤颤	尖锐正向波	束颤	波幅	时限	多相
右三角肌后束	2/10	3/10	0	—	-	+
左三角肌后束	2/10	2/10	1/10	—	-	正常
右肱二头肌	2/10	1/10	+	减少	0/10	0/10
右股外侧肌	0	0	0		正常	正常

续表

RNS				
肌肉	刺激频率	时间	波幅下降 %	面积下降 %
右小指外展肌	10@2 Hz	14:42:38	1.09	0.41
	10@3 Hz	14:42:48	0.30	-0.86
	10@5 Hz	14:42:55	-0.67	-3.4
	80@20 Hz	14:43:03	22.1	-15.6
右拇短展肌	10@2 Hz	08:30:00	-2.6	-7.0
	10@3 Hz	08:30:10	0.027	-7.2
	10@5 Hz	08:30:18	1.03	-7.4
	80@20 Hz	08:30:30	15.7	-31.1
右肱二头肌	10@3 Hz	14:40:10	-1.81	-14.5
	10@2 Hz	14:40:19	-2.8	-1.75
	10@5 Hz	14:40:37	4.3	10.5
	10@3 Hz	14:41:24	-1.33	-3.5
右三角肌后束	10@2 Hz	14:41:33	-3.8	-4.8
	10@5 Hz	14:41:42	-3.1	-6.7
	10@2 Hz	14:48:53	-6.1	-
	10@3 Hz	14:49:49	-5.8	-
右眼轮匝肌	10@3 Hz	14:50:08	-0.066	-1.64
	10@1.98 Hz	14:50:20	-5.2	35.5
	10@5 Hz	14:51:30	6.3	11.9
	10@4.9 Hz	14:51:41	2.8	-1.98
右斜方肌	10@2 Hz	14:44:52	1.99	-
	10@3 Hz	14:45:01	-0.96	-
	10@5 Hz	14:45:08	3.6	-

注：-表示未查，Lat 表示潜伏期。

2.4. 治疗与转归

入院后给予免疫球蛋白 2.5 g 静脉点滴 qd 5 天，甲强龙 80 mg 入液静滴 1 周，及抗血小板、扩冠、保肝、护胃、补钙及对症治疗，出院时患者眼睑下垂及肢体无力较前好转，仍有言语不清。查体：神清，言语欠清晰，高级智能粗测正常，双侧瞳孔等大等圆，d=3 mm，对光反射灵敏，双眼各向运动到位，右侧上眼睑下垂，眼裂 3 mm，有复视，无眼震，双侧额纹对称，鼻唇沟对称，伸舌居中，四肢肌力 V 级，

肌张力正常, 共济运动稳准, 双侧痛觉对称存在, 四肢腱反射(++), 病理反射未引出, 脑膜刺激征阴性。出院带药: 醋酸泼尼松片, 每次 50 mg, 每日 1 次(第一周每天服用 50 mg, 第二周每天服用 30 mg, 第三周每天服用 25 mg, 此后每周减 1 片至减停); 碳酸钙 D3 片, 每次 1 片, 每日 1 次; 泮托拉唑钠肠溶片, 每次 40 mg, 每日 1 次; 替米沙坦片, 每次 80 mg, 每日 1 次; 甘草酸二铵肠溶胶囊, 每次 150 mg, 每日 3 次; 恩替卡韦胶囊, 每次 0.5 mg, 每日 1 次(空腹); 阿司匹林肠溶片, 每次 100 mg, 每晚; 单硝酸异山梨酯缓释胶囊, 每次 50 mg, 每日 1 次; 盐酸曲美他嗪缓释片, 每次 35 mg, 每日 2 次。

3. 诊断

结合患者临床表现、病史、辅助检查结果, 可诊断为药物性肌病(PD-1 抑制剂相关性 MG 样肌病)。

4. 讨论

PD-1 抑制剂相关的神经肌肉毒性及心肌损伤是近年来免疫治疗领域的重要关注点[5]。作为 ICI 的严重并发症之一, 肌炎与心肌炎的重叠综合征虽发生率较低, 但具有潜在致死风险, 尤其当两者合并出现时, 死亡率可显著升高。其流行病学特征显示, 约 20%~30% 的 ICI 相关肌炎患者会合并心肌损伤或心肌炎[6], 提示免疫系统对横纹肌存在交叉攻击效应。从临床特征来看, 此类患者多表现为急性或亚急性起病的近端肌群无力、肌痛及呼吸/吞咽功能障碍, 同时伴随心肌特异性生物标志物异常(如肌钙蛋白、CK-MB 升高)及心电图改变(如 ST 段抬高、房室传导阻滞)[7]。

本例患者以重症肌无力样肌病、CK 显著升高(峰值达 627 U/L)及心肌损伤标志物异常(肌钙蛋白 T: 0.882 ug/L)为主要表现, 但抗 AChR、抗 MuSK 等经典抗体检测均为阴性。值得注意的是, 与传统自身免疫性肌炎不同, 约 15%~30% 的 ICI 相关肌炎患者缺乏典型抗体(如抗 AChR、抗 MuSK、抗 HMGCR 或抗 SRP 抗体)[8][9], 这提示其发病机制可能独立于经典抗体介导的体液免疫途径, 而与 T 细胞主导的细胞毒性作用或新型免疫靶点异常活化密切相关。PD-1 抑制剂诱发的 MG 样肌病需与经典免疫性肌炎进行鉴别。尽管两者均可表现为近端肌无力及 CK 升高, 但存在以下关键差异: (1) 电生理特征: MG 以重复神经电刺激(RNS)波幅递减(递减幅度>10%)为典型表现, 而肌炎则呈现肌源性 EMG 改变(如纤颤电位、正锐波及短时程运动单位电位)[10]; (2) 抗体谱差异: MG 患者约 50% 存在抗 AChR 或抗 MuSK 抗体阳性[7], 而肌炎多伴随抗 HMGCR 或抗 SRP 抗体阳性[11][12]; (3) 病理特征: MG 以神经肌肉接头突触后膜结构破坏为主, 而肌炎可见肌纤维坏死及炎性细胞浸润[9][11]。心电图正常不能排除心肌炎, 心脏 MRI 的 T2 加权像高信号及延迟强化可敏感检测心肌水肿与纤维化, 可支持心肌炎诊断[13][14]。需注意的是, 抗体阴性病例需通过临床-影像-病理多模态评估排除感染性肌炎、代谢性肌病及冠状动脉疾病。

ICI 相关 MG 样肌病-心肌损伤重叠综合征的临床管理: 根据 ASCO 指南, 发生≥3 级心脏毒性或肌无力危象时应永久停用 ICI 并启动强化免疫抑制治疗, 一线方案包括大剂量糖皮质激素冲击(甲泼尼龙 1~2 mg/kg/d)联合静脉注射免疫球蛋白(IVIG, 0.4 g/kg/d × 5 天)或血浆置换; 难治病例可加用利妥昔单抗或吗替麦考酚酯[1], 而对仍需免疫治疗者可换用 PD-L1 抑制剂并实施多学科监测[15]。其病理机制与 PD-1/PD-L1 信号阻断导致的自身反应性 T 细胞过度活化密切相关, 引发针对神经肌肉接头、心肌及骨骼肌的多靶点交叉免疫反应, 其中 CTLA-4/PD-1 双重抑制剂可能通过协同激活 T 细胞进一步加剧组织损伤[16]。临床研究显示, 同时患有心肌炎和/或重症肌无力的患者预后不良, 死亡率较高[4][17]。长期管理需定期评估肌力、左心室功能及免疫抑制相关并发症, 并建议心脏康复以改善预后。

通过对比近期报道的 ICI 相关 MG 病例, 多数文献中 MG 合并心肌炎者 AChR 抗体阳性, 而本病例提示抗体阴性患者亦可发生多系统毒性。HBsAg 转阴患者因残留 HBV 特异性 T 细胞克隆, 可能更易发

生交叉免疫反应。对于接受 ICI 治疗的患者, 若出现不明原因肌无力伴心肌酶升高, 即使抗体阴性, 仍需警惕肌病-心肌损伤重叠综合征。早期联合心电图、心脏 MRI 及必要时心内膜心肌活检可提高诊断准确性。未来研究需进一步探索其分子标志物及靶向干预策略。

5. 结论

PD-1 抑制剂相关肌病-心肌损伤重叠综合征的抗体阴性病例凸显了免疫治疗毒性的复杂性。临床需通过多模态评估实现早期识别, 并探索新型生物标志物以弥补抗体检测的局限性。未来研究应关注 ICI 毒性机制中 T 细胞与固有免疫的交互作用, 为靶向干预提供依据。

参考文献

- [1] Schneider, B.J., Naidoo, J., Santomaso, B.D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., *et al.* (2021) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 4073-4126. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01440>
- [2] Cappelli, L.C., Gutierrez, A.K., Bingham, C.O. and Shah, A.A. (2017) Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care & Research*, **69**, 1751-1763. <https://doi.org/10.1002/acr.23177>
- [3] Shah, M., Tayar, J.H., Abdel-Wahab, N. and Suarez-Almazor, M.E. (2019) Myositis as an Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade for Cancer Therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **48**, 736-740. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.006>
- [4] Aldrich, J., Pundole, X., Tummala, S., Palaskas, N., Andersen, C.R., Shoukier, M., *et al.* (2021) Inflammatory Myositis in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 866-874. <https://doi.org/10.1002/art.41604>
- [5] June, C.H., Warshawer, J.T. and Bluestone, J.A. (2017) Is Autoimmunity the Achilles' Heel of Cancer Immunotherapy? *Nature Medicine*, **23**, 540-547. <https://doi.org/10.1038/nm.4321>
- [6] Blum, S.M., Rouhani, S.J. and Sullivan, R.J. (2023) Effects of Immune-Related Adverse Events (Iraes) and Their Treatment on Antitumor Immune Responses. *Immunological Reviews*, **318**, 167-178. <https://doi.org/10.1111/imr.13262>
- [7] Lipe, D.N., Galvis-Carvajal, E., Rajha, E., Wechsler, A.H. and Gaeta, S. (2021) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myasthenia Gravis, Myositis, and Myocarditis Overlap Syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, **46**, 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.03.005>
- [8] Isa, M., Hongo, Y., Sakamoto, N., Yamazaki, K., Takazaki, H., Asakuma, J., *et al.* (2023) Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myositis and Myocarditis with Multiple Myositis-Specific/Associated Antibodies. *Journal of the Neurological Sciences*, **444**, Article 120528. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120528>
- [9] Pinal-Fernandez, I., Quintana, A., Milisenda, J.C., Casal-Dominguez, M., Muñoz-Bracerias, S., Derfoul, A., *et al.* (2023) Transcriptomic Profiling Reveals Distinct Subsets of Immune Checkpoint Inhibitor Induced Myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 829-836. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223792>
- [10] Shelly, S., Triplett, J.D., Pinto, M.V., Milone, M., Diehn, F.E., Zekeridou, A., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myopathy: A Clinicoseropathologically Distinct Myopathy. *Brain Communications*, **2**, fcaa181. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa181>
- [11] Gilhus, N.E. (2016) Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2570-2581. <https://doi.org/10.1056/nejmra1602678>
- [12] Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M. and Mammen, A.L. (2018) Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Current Rheumatology Reports*, **20**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0732-6>
- [13] Cau, R., Solinas, C., De Silva, P., Lambertini, M., Agostinetti, E., Scartozzi, M., *et al.* (2022) Role of Cardiac MRI in the Diagnosis of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *International Journal of Cancer*, **151**, 1860-1873. <https://doi.org/10.1002/ijc.34169>
- [14] Hu, J., Florido, R., Lipson, E.J., Naidoo, J., Ardehali, R., Tocchetti, C.G., *et al.* (2019) Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cardiovascular Research*, **115**, 854-868. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz026>
- [15] Palaskas, N., Lopez-Mattei, J., Durand, J.B., Iliescu, C. and Deswal, A. (2020) Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e13757. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.013757>
- [16] Blansfield, J.A., Beck, K.E., Tran, K., Yang, J.C., Hughes, M.S., Kammula, U.S., *et al.* (2005) Cytotoxic T-Lymphocyte-

-
- Associated Antigen-4 Blockage Can Induce Autoimmune Hypophysitis in Patients with Metastatic Melanoma and Renal Cancer. *Journal of Immunotherapy*, **28**, 593-598. <https://doi.org/10.1097/01.cji.0000178913.41256.06>
- [17] Moslehi, J.J., Salem, J., Sosman, J.A., Lebrun-Vignes, B. and Johnson, D.B. (2018) Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Lancet*, **391**, 933. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30533-6)