

信迪利单抗致免疫抑制治疗相关的乙肝病毒再激活 1 例

季栋梁^a, 顾思扬^{b*}, 陈志明^b(南通大学附属医院, a.药剂科, b.肿瘤放疗科, 江苏 南通 220661)

关键词: 信迪利单抗; 乙肝病毒再激活; 急性肝衰竭

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)18-2392-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.015

引用本文: 季栋梁, 顾思扬, 陈志明. 信迪利单抗致免疫抑制治疗相关的乙肝病毒再激活 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2392-2393.

1 病例资料

患者, 女, 71 岁, 2020 年 4 月出现吞咽困难, 未予重视, 后自行缓解。2021 年 1 月再次出现吞咽困难, 外院查胃镜(2021 年 2 月 2 日)提示食管-贲门-胃底癌。病理(2021 年 2 月 2 日)提示食管、胃底低分癌, 部分为腺癌。CT(2021 年 2 月 5 日)提示符合贲门恶性肿瘤。上消化道造影(2021 年 2 月 6 日)提示贲门胃底恶性肿瘤, 食管下段憩室。2021 年 2 月 23 日收入南通大学附属医院肿瘤放疗科治疗, 诊断为胃恶性肿瘤, *HER2* 基因检测阳性。于 3 月 1 日开始接受曲妥珠单抗+卡培他滨化疗联合靶向治疗, 期间一直定期复查。2021 年 12 月 2 日复查胸部及上腹部增强 CT 提示胃癌伴肝胃间隙及后腹膜淋巴结转移, 为进一步治疗收入肿瘤放疗科。患者有慢性乙肝病史, 无结核或其他传染病等病史, 无食物、药物过敏史。

本次入院改行免疫治疗, 入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 80 次·min⁻¹, 呼吸 20 次·min⁻¹, 血压 110/80 mmHg。神志清楚, 查体配合。皮肤黏膜色泽正常, 无皮疹, 无皮下出血, 巩膜无黄染, 双侧扁桃体无肿大, 甲状腺正常, 肺部和腹部检查无异常。实验室检查: 血常规和肾功能正常。肝功能基本正常, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 19 U·L⁻¹, 门冬氨酸氨基转移酶(AST) 36 U·L⁻¹, 碱性磷酸酶(ALP) 92 U·L⁻¹, γ -谷氨酰转移酶(γ -GT) 36 U·L⁻¹, 总胆红素(TBil) 14.8 μ mol·L⁻¹, 直接胆红素(DBil) 6.7 μ mol·L⁻¹。乙型肝炎病毒血清学检查显示乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗体(抗 HBe)阳性。乙型肝炎病毒核酸定量(HBV DNA)结果 243 U·mL⁻¹。甲、丙、戊型肝炎病毒血清学检查结果阴性。自身免疫肝病相关抗体阴性。可提取性核抗原和抗核抗体免疫检查结果阴性。血清免疫球蛋白测定: IgG 10.2 g·L⁻¹, IgA 2.32 g·L⁻¹,

IgM 1.11 g·L⁻¹。甲状腺功能检查正常。癌胚抗原系列检查显示: 甲胎蛋白 4.04 ng·mL⁻¹, 癌胚抗原 19 ng·mL⁻¹, CA19-9 16 U·mL⁻¹, CA125 29 U·mL⁻¹, CA72-4 2.57 U·mL⁻¹, 血清铁蛋白 82.7 ng·mL⁻¹。

2021 年 12 月 4 日开始予患者信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司, 规格: 每瓶 100 mg (10 mL)](200 mg)静脉滴注、21 d 为 1 个周期。治疗后第 4 天患者出现乏力、嗜睡、胸闷气急、纳差、皮肤巩膜明显黄染。2021 年 12 月 8 日复查肝功能: ALT 467 U·L⁻¹, AST 1 373 U·L⁻¹, ALP 185 U·L⁻¹, γ -GT 64 U·L⁻¹, TBil 360.6 μ mol·L⁻¹, DBil 163.2 μ mol·L⁻¹。凝血象: 凝血酶原时间(PT) 31.4 s, 国际标准化比率(INR) 2.74, 纤维蛋白原 1.54 g·L⁻¹。自身免疫肝病相关抗体阴性。乙型肝炎病毒血清学检查提示 HBsAg、HBeAb、抗 HBe 阳性。HBV DNA 结果 2.97×10⁷ U·mL⁻¹。血清免疫球蛋白测定: IgG 13.9 g·L⁻¹, IgA 2.66 g·L⁻¹, IgM 1.32 g·L⁻¹。B 超显示肝脏包膜光滑, 肝内管系清晰, 肝内血管走行自然。

2021 年 12 月 8 日嘱患者停用信迪利单抗, 予异甘草酸镁注射液(200 mg, ivgtt, qd), 丁二磺腺苷蛋氨酸(0.5 g, ivgtt, qd), 人纤维蛋白原(1 g, ivgtt, q12 h), 恩替卡韦片(0.5 mg, po, qd)治疗。12 月 9 日加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg, ivgtt, qd)继续治疗。12 月 13 日复查肝功能: ALT 225 U·L⁻¹, AST 648 U·L⁻¹, ALP 168 U·L⁻¹, γ -GT 48 U·L⁻¹, TBil 176.5 μ mol·L⁻¹, DBil 85.2 μ mol·L⁻¹。患者胸闷气急较前好转, 皮肤巩膜仍有黄染, 食纳可, 精神一般。更换注射用甲泼尼龙琥珀酸钠为醋酸泼尼松片(20 mg, po, qd)继续治疗。12 月 25 日复查肝功能: ALT 22 U·L⁻¹, AST 52 U·L⁻¹, ALP 80 U·L⁻¹, γ -GT 25 U·L⁻¹, TBil 17.1 μ mol·L⁻¹, DBil 6.7 μ mol·L⁻¹。HBV DNA 7 880 IU·mL⁻¹。凝血象:

作者简介: 季栋梁, 男, 硕士, 药师 E-mail: jidongliangzack@163.com

*通信作者: 顾思扬, 女, 主管护师

E-mail: tdfygsy@163.com

PT 11.2 s, INR 1.43, 纤维蛋白原 2.55 g·L⁻¹。患者无胸闷气急, 皮肤巩膜黄染消退, 食纳睡眠可, 余未见明显异常。2021 年 12 月 25 日, 患者出院, 出院带药甘草酸二铵胶囊(50 mg, po, tid), 恩替卡韦片(0.5 mg, po, qd)。2022 年 1 月 18 日门诊复诊查肝功能: ALT 20 U·L⁻¹, AST 60 U·L⁻¹, ALP 90 U·L⁻¹, γ-GT 47 U·L⁻¹, TBil 12.9 μmol·L⁻¹, DBil 5.4 μmol·L⁻¹。HBV DNA 1 060 IU·mL⁻¹。化疗方案调整为甲磺酸阿帕替尼片 750 mg 口服, qd, 单药治疗。同时继续口服恩替卡韦片(0.5 mg, po, qd)治疗。

2 讨论

本例患者系胃癌伴肝胃间隙及后腹膜淋巴结转移, 有基础慢性乙型病毒性肝炎。采用靶向联合化疗治疗效果不佳, 改用信迪利单抗免疫治疗, 治疗前患者肝功能和甲状腺功能检查未见明显异常。患者使用信迪利单抗第 4 天出现乏力, 嗜睡, 胸闷气急, 纳差, 皮肤巩膜黄染。肝功能检查显示异常, ALT、AST 升高并大于正常上限值 10 倍, 同时伴有凝血功能异常(INR>1.5)。罗素优克福因果关系评估法评估量表得分为 1 分, 提示信迪利单抗致药物性肝损伤的可能性较小。血清免疫球蛋白测定正常, 自身免疫肝病相关抗体阴性, 排除自身免疫性肝炎可能性。乙型肝炎病毒血清学检查提示 HBsAg、HBeAb、抗 HBc 阳性。HBV DNA 结果为 2.97×10⁷ U·mL⁻¹。考虑由信迪利单抗诱发乙型肝炎病毒再激活(HBV reactivation, HBVr)导致的急性肝衰竭。根据诺氏(Naranjo's)评估量表, 该药物不良反应得分为 6 分, 提示很可能有关。评估结果见表 1。

表 1 Naranjo's 药物不良反应评估量表

Tab. 1 Naranjo's adverse drug reaction evaluation scale

相关问题	问题分值			
	是	否	未知	得分
1.该反应先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0
2.该反应是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2
3.该反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1
4.该反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5.是否存在其他原因能单独引起该反应?	-1	+2	0	+2
6.该反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8.该反应是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0
10.是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1
总分值				6

注: 不良反应可能性分段, 总分值≥9 分, 确定的; 5~8 分, 很可能的; 1~4 分, 可能的; ≤0 分, 可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥9, definite; 5~8, probable; 1~4, possible; ≤0, doubtful.

信迪利单抗属于免疫检查点抑制剂(immunecheckpoint inhibitors, ICI), 是中国自主研发的重组全人源免疫球蛋白 G 型抗程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)单克隆抗体, 属于广谱抗肿瘤药物。说明书批准的适应证为至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤的治疗。本案例属于超说明书用药。ICI 诱导 HBVr 的机制尚不清楚。其作用可能有 2 条途径: ①PD-1 是一种重要的免疫抑制介质, 有助于防止严重的肝损伤。阻断 PD-1 可能会导致肝细胞的破坏和 HBV 病毒释放到循环中。②PD-1 可以抑制调节性 T 细胞的增殖。PD-1 的阻断可能促进 T 细胞的增殖, 从而导致免疫抑制增加, 进而激活 HBV。HBV 进入干细胞后, 病毒 DNA 进入宿主细胞核, 在 DNA 聚合酶的作用下形成超螺旋的共价、闭合、环状 DNA 分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)。这些持续存在的低水平的 cccDNA 被认为是接受 ICI 治疗过程中发生 HBVr 的高危风险因素。有研究显示接受 ICI 治疗的 HBsAg 阳性肿瘤患者发生 HBVr 的风险为 5.3%。在 PubMed、知网中检索到信迪利单抗致自身免疫性肝炎、免疫相关性神经系统、自身免疫性糖尿病的相关不良反应报道, 未检索到信迪利单抗诱导的慢性乙肝患者 HBV 再激活导致肝损伤的个案报道。研究显示 HBsAg 阳性患者中的 HBV DNA 水平是判断 HBVr 的最佳预测因子, 一般情况下, HBVr 在 HBV 病毒高复制后出现, 临床可表现为 ALT 无症状升高、肝损伤、肝衰竭。血清中 HBV DNA 水平比基线增加>10 倍可被认定为 HBVr。该患者使用信迪利单抗后 4 d HBV DNA 结果为 2.97×10⁷ U·mL⁻¹, 显著高于基线水平。排除其他疾病的可能, 考虑由信迪利单抗引起的 HBVr。

HBsAg 阳性患者不是免疫检查点抑制剂治疗的禁忌证。然而, HBsAg 阳性的一小部分患者确有发生 HBVr 的报道。因此在抗 PD-1 治疗之前, 应进行乙型肝炎病毒血清学检测。多项临床研究显示预先使用核苷酸类似药物可使 HBsAg 阳性患者 HBVr 和肝炎发病率显著降低。目前临床上常用的药物包括恩替卡韦和阿德福韦。对于 HBsAg 阳性的患者, 无论基线 HBV DNA 水平如何, 都建议预防性使用抗病毒药物。此外 HBVr 的发生有延迟性, 因此在停用免疫抑制药物后至少持续使用 6 个月。同时在治疗期间应对患者的肝功能和 HBV DNA 进行动态监测, 以降低患者发生 HBVr 的风险, 减少肝炎、肝衰竭甚至死亡的发生。

收稿日期: 2022-01-22

(本文责编: 李艳芳)