

免疫检查点抑制剂相关吉兰-巴雷综合症的病例分析

高玲娜¹, 朱小丽¹, 李宗云², 韩敬哲^{3*}

1. 衡水市人民医院 药理学, 2. 临床药学, 3. 神经内科, 河北 衡水 053000

【摘要】目的 探讨免疫检查点抑制剂(ICIs)相关吉兰-巴雷综合征(GBS)的发生规律和临床特点,为临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Web of Science等数据库收录的ICIs相关GBS的个案报道,对其临床特点、神经电生理、脑脊液结果及治疗预后进行分析。检索时间从建库至2021年10月31日。**结果** 纳入文献30篇,涉及患者34例,以老年男性为主,平均年龄为(66±11)岁,年龄范围为37~85岁。中位发病时间为49 d。临床表现以肢体无力、腱反射减退/消失、感觉异常/消失为主;31例脑脊液蛋白不同程度升高。28例(82.35%)患者接受了静注人免疫球蛋白(IVIG)和糖皮质激素的治疗。ICIs相关的GBS预后较差,6例(17.65%)患者基本恢复或完全康复,21例(61.76%)患者治疗后仍遗留持续的神经症状,7例(20.59%)死亡。**结论** 在免疫治疗开始时,应警惕GBS的发生,并做好相关检查和常规监测。一旦怀疑ICIs相关的GBS,应立即给予对症治疗,对于是否重启ICIs治疗需谨慎决定。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;吉兰-巴雷综合征;不良反应;病例分析

【中图分类号】 R969.3;R979.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)10-0074-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.013

Case analysis of immune checkpoint inhibitors associated with Guillain-Barre syndrome

GAO Ling-na¹, ZHU Xiao-li¹, LI Zong-yun², HAN Jing-zhe^{3*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Clinical Pharmacy, 3. Department of Neurology, the People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China

【Abstract】Objective To explore the occurrence regularity and clinical characteristics of immune checkpoint inhibitors (ICIs) induced Guillain-Barre syndrome (GBS) and provide references for clinical safe drug use. **Methods** Cases of GBS related to ICIs were collected from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, Web of Science databases. Clinical characteristics, peripheral electrophysiological measurements, cerebrospinal fluid and prognosis were analyzed. The retrieval time was limited from the establishment of the database to October 31, 2021. **Results** Thirty studies were included, involving 34 patients, mainly elderly males, with a mean age of (66±11) years old and a distribution range of 37–85 years old. The median time of onset was 49 days. The main clinical manifestations were limb weakness, decreased tendon reflex/disappearance, paresthesia/disappearance. Cerebrospinal fluid protein of 31 cases was increased in different degrees. 28 cases (82.35%) were treated with human immunoglobulin (IVIG) and glucocorticoids. The prognosis of ICIs-associated GBS was poor, with only 6 cases (17.65%) recovering basically or completely. 21 cases (61.76%) still had persistent neurological symptoms after treatment, and 7 patients (20.59%) died. **Conclusion** At the beginning of immunotherapy, we should be vigilant to the occurrence of GBS, and relevant examination and routine monitoring should be performed. When ICIs-related GBS is suspected, symptomatic treatment should be given immediately. The decision to restart ICIs treatment should be made with caution.

【Key words】 immune checkpoint inhibitors; Guillain-Barre syndrome; adverse drug reactions; case analysis

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一种新型的抗肿瘤药物,主要包括细胞毒

性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)抑制剂、程序性死亡受

基金项目:2022年度河北省医学科学研究课题计划(20220467)

*通信作者:韩敬哲,硕士,副主任医师,研究方向:神经感染、免疫以及神经肌肉疾病。E-mail:420612049@qq.com

体1(programmed death-1,PD-1)抑制剂及程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)抑制剂。由于ICIs的独特作用机制,用药后可能导致不同类型的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。ICIs相关吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)是一种以急性进行性四肢无力为特征的神经肌肉麻痹综合征,严重者可致命,发病率为0.3%,较为罕见且严重^[1]。本文对国内外已发表的ICIs相关GBS的个案报道进行分析、总结,以期临床合理使用ICIs提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Web of Science等数据库收录的ICIs致GBS的个案报道。检索时间从建库至2021年10月31日。

纳入标准:国内外公开发表的个案报道;GBS的诊断符合《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南2019》^[2]的诊断标准;病例发生GBS与ICIs相关;文献记载相关信息完整。排除标准:非个案报道的临床研究、疗效观察、综述等文献;不良反应(adverse drug reaction, ADR)描述不详的文献和重复文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 中文检索词包括“免疫检查点抑制剂”“伊匹单抗”“帕博利珠单抗”“纳武利尤单抗”“阿替利珠单抗”“阿维单抗”“度伐利尤单抗”“信迪利单抗”“特瑞普利单抗”“卡瑞利珠单抗”“替雷利珠单抗”AND“吉兰-巴雷综合征”“急性炎性脱髓鞘性多发神经根病”“急性运动性轴索型神经病”“急性运动感觉轴索性神经病”“Miller-Fisher综合征”“急性泛自主神经病”“急性感觉神经病”“GQ1b抗体综合征”,英文检索词包括“immune checkpoint inhibitors”“ipilimumab”“pembrolizumab”“nivolumab”“atezolizumab”“avelumab”“durvalumab”“sintilimab”“toripalimab”“camrelizumab”“tislelizumab”AND“Guillain-Barre syndrome”“acute inflammatory demyelinating polyneuropathies”“acute motor axonal neuropathy”“acute motor-sensory axonal neuropathy”“Miller Fisher syndrome”“acute panautonomic neu-

ropathy”“acute sensory neuropathy”“GQ1b antibody syndrome”。

1.2.2 统计分析 阅读纳入的文献,提取患者性别、年龄、用药原因、疑似药物、ADR发生时间、临床表现、相关辅助检查、治疗措施及转归等有效信息,使用Microsoft Excel 2007软件对上述资料进行统计。

2 结果

2.1 临床特点

最终纳入文献30篇,涉及患者34例。其中以老年男性为主,平均年龄(66 ± 11)岁,年龄范围为37~85岁,中位发病时间为49 d,14.70%患者发生在第1次使用ICIs之后;上述临床特点与文献报道基本一致^[3],见表1。临床表现以肢体无力、腱反射减退/消失、感觉异常/消失为主,还有部分患者伴有自主神经功能异常、味觉丧失、面瘫、Romberg征阳性等。

2.2 辅助检查结果

神经电生理检查结果主要为脱髓鞘,其次为轴索损伤,见表2。脑脊液检查结果大部分患者蛋白不同程度升高,见表3。15例检测了抗神经节苷脂抗体,2例阳性,其余均为阴性。

2.3 治疗措施与转归

患者出现GBS后均及时给予了相应的治疗,其中27例永久停用ICIs,6例未描述,1例好转后换用伊匹单抗,且未再次出现GBS,见表4。总的来说,ICIs相关的GBS预后较差,只有少数患者(6例,17.65%)基本恢复或完全康复,大多数患者(21例,61.76%)治疗后仍遗留持续的神经症状,有7例(20.59%)死亡,主要是呼吸衰竭。

3 讨论

3.1 发生机制

ICIs引发的GBS具体机制尚不明确,可能是以下原因所致。①免疫过度激活和自身抗体的产生:使用ICIs后T细胞被过度激活,导致针对新抗原或肿瘤相关抗原的T细胞反应发生。ICIs诱导的T细胞耐受性被破坏,导致自身免疫性疾病,可能影响所有器官,如周围神经会引起类似GBS的临床综合征^[4];②外周免疫耐受的缺失:PD-1抑制剂的作用并不局限于肿瘤

表 1 34 例免疫检查点抑制剂相关吉兰-巴雷综合征患者的临床特点

类别	例数	占比(%)
性别		
男	25	73.53
女	9	26.47
年龄(岁)		
<18	0	0.00
18~44	2	5.88
45~59	8	23.53
60~74	18	52.94
≥75	6	17.65
原患疾病		
黑色素瘤	13	38.24
泌尿生殖系统肿瘤	10	29.41
肺部肿瘤	8	23.53
其他	3	8.82
疑似药物		
帕博利珠单抗	13	38.24
纳武利尤单抗	12	35.29
伊匹单抗	4	11.76
伊匹单抗+纳武利尤单抗	4	11.76
阿特殊单抗	1	2.94
发生时间(d)		
≤30	7	20.59
31~60	7	20.59
61~120	8	23.53
>120	3	8.82
不详	9	26.47

表 2 神经电生理检查情况

神经电生理检查结果	例数	占比(%)
脱髓鞘		
运动、感觉均受累的脱髓鞘性多发性神经病	7	20.59
脱髓鞘性多发性神经病变,伴传导阻滞	5	14.70
脱髓鞘性多发性神经病变	5	14.70
轴索损伤		
轴索性周围神经病	7	20.59
脱髓鞘和轴索损伤		
脱髓鞘性和轴索性周围神经病	4	11.76
不详	5	14.70
无异常	1	2.94
合计	34	100.00

表 3 脑脊液中蛋白含量分布情况

脑脊液中蛋白含量(mg/L)	例数	占比(%)
≤500	2	5.88
501~1000	12	35.29
1001~2000	9	26.47
>2000	6	17.65
升高未描述具体数值	2	5.88
不详	3	8.82
合计	34	100.00

特异性 T 细胞,阻断 PD-1/PD-L1 和 PD-L2 信号,不仅可以促进抗肿瘤免疫,还可以抑制正常组织中调节性 T 细胞(Treg 细胞)的生成,Treg 细胞耗竭导致外周耐受性机制丧失,引起自身免疫不良事件^[5-7];③分子模拟:在 ICIs 引起的免疫增强背景下,易发生分子模拟和体液自身免疫,进而导致施万细胞的急性损伤、脱髓鞘和急性脱髓鞘多根神经病变。

3.2 ICIs 相关 GBS 的临床特点

本研究结果显示,ICIs 相关的 GBS 易发生于男性,与非药源性 GBS 一致。由于这些药物的有效性和 ADR 在性别上存在差异^[8-9],在随机对照试验和现实实践中,使用 ICIs 的男性较女性多,因此 ICIs 相关的 GBS 发病是否与性别有关,仍需进一步研究。60 岁以上的老年患者中 GBS 发生的可能性更高,可能与高龄是癌症和 GBS 的危险因素有关^[10]。因此,当 ICIs 应用于老年男性患者时,医务人员应警惕药源性 GBS 的发生。

有报道指出,在 ICIs 治疗引起周围神经系统疾病中,不同药物所占比例由高到低分别为 PD-1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂、联合用药^[11],与本研究结果基本一致。尽管 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂在维持免疫稳态方面有相似之处,但它们的靶向抑制在时间、空间位置和涉及的免疫表型方面存在差异。CTLA-4 抑制剂治疗后,独特的免疫通路转化为高毒性效应和结肠炎、垂体炎和皮肤反应的高患病率,而肺炎和甲状腺炎则更常见于 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后^[12]。

一项系统回顾荟萃分析显示^[13]:周围神经病变主要发生在非小细胞肺癌或黑色素瘤患者中,与本研究结果一致。可能与以下因素有关:①ICIs 在上述 2 种肿瘤中应用较多有关;②免疫相关周围神经病变的发病机制可能涉及针对共享神经节脂苷表位的自身抗

表4 治疗措施及转归情况

治疗措施	总例数	恢复		好转		死亡	
		例数	占比(%)	例数	占比(%)	例数	占比(%)
单独使用糖皮质激素	3	2	5.88	1	2.94	—	—
单独使用IVIG	5	—	—	4	11.76	1	2.94
单独使用血浆置换	1	—	—	—	—	1	2.94
糖皮质激素+IVIG	17	4	11.76	12	35.29	1	2.94
血浆置换+IVIG	1	—	—	—	—	1	2.94
糖皮质激素+IVIG+血浆置换	3	—	—	3	8.82	1	2.94
糖皮质激素+血浆置换+免疫抑制剂	1	—	—	—	—	1	2.94
糖皮质激素+IVIG+免疫抑制剂	1	—	—	—	—	1	2.94
糖皮质激素+IVIG+血浆置换+免疫抑制剂	1	—	—	1	2.94	—	—
合计	34	6	17.65	21	61.76	7	20.59

注:IVIG表示静注人免疫球蛋白;—表示无数据

体^[14],黑色素细胞和施万细胞来源于具有抗原相似性的神经嵴,抗核小体抗体也在部分非小细胞肺癌患者中检测到^[15],这些神经元抗体可能与ICIs诱导的神经毒性自身免疫反应有关。

3.3 辅助检查

脑脊液蛋白-细胞分离是GBS的特征之一,多数患者发病数日内蛋白含量正常,2~4周内蛋白不同程度升高,一般不超过1.0 g/L^[16-17]。本研究中有部分患者发病后数日内脑脊液蛋白含量有不同程度升高,有15例(45.45%)脑脊液蛋白含量超过1.0 g/L,与非药源性GBS不同,可能这是ICIs致GBS的特殊标志。

3.4 治疗措施与转归

激素是irAEs最重要的治疗方式之一,非药源性GBS单独使用糖皮质激素治疗无明确疗效,优先选用IVIG治疗^[2]。本研究结果显示,糖皮质激素可以使ICIs相关的GBS得到显著临床改善。美国临床肿瘤学会指南^[18]指出,ICIs相关的GBS中,使用糖皮质激素合理。同时,静脉注射IVIG 0.4 g/(kg·d) 5 d,或血浆置换联合甲泼尼龙 2~4 mg/(kg·d)。美国国立综合癌症网络指南^[19]建议,使用IVIG或血浆置换,同时联合甲泼尼龙冲击治疗1 g/d 5 d。然而,欧洲肿瘤内科学会指南^[20]建议,糖皮质激素作为ICIs相关GBS治疗的一线治疗,甲泼尼龙剂量为1~2 mg/kg,只有在没有改善或恶化的情况下,才建议使用IVIG或血浆置换。中国临床肿瘤学会指南^[21]建议,I级推荐为IVIG 0.4 g/(kg·d),或者血浆置换,连续5 d;II级推荐可试验性应用甲泼尼龙 2~4 mg/(kg·d),随后逐渐

减量;甲泼尼龙1 g/d,连续5 d,与IVIG或血浆置换联合应用。

英夫利昔单抗在难治性ICIs相关结肠炎的治疗中得到了广泛的应用,并有明确的作用^[22],可能减少肿瘤坏死因子 α 相关的促炎状态,对治疗irAEs有利,能否将该药物推广到治疗其他与ICIs相关的难治性irAEs,目前还未知。本研究中有2例患者使用该药后,症状得到了改善^[23-24]。该药在神经系统irAEs治疗中的作用尚不清楚,有待进一步的研究。发生ICIs相关GBS时,中国临床肿瘤学会指南^[21]建议,永久停用免疫治疗。然而,检索的病例中有1例在发生了ICIs相关的GBS后换用其他类别的ICIs,GBS未复发。

根据上述指南的建议和本研究研究结果,建议一线治疗为静脉注射IVIG 0.4 g/(kg·d)联合甲泼尼龙1 g/d,持续5 d。血浆置换应该保留为二线治疗,也可以考虑加用其他ICIs。对于是否重启ICIs治疗,应该经过多学科专家讨论后谨慎决定。

综上所述,GBS是ICIs相关罕见且严重ADR,尽管发生率不高,但预后不佳,大部分患者仍留有神经系统症状,严重者可危及生命。目前关于ICIs相关的GBS的评估和治疗方面的数据有限,亟需建立更具体的指导原则,尽早识别和管理,以改善患者的临床结局。

【参考文献】

- [1] Garcia CR, Cox JN, Villano JL. Myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome adverse events with immune check point inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (Suppl 5):S37.
- [2] 刘明生,蒲传强,崔丽英,等.中国吉兰-巴雷综合征诊治指南

- 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(11):877-882.
- [3] Fan Q, Hu Y, Wang X, et al. Guillain-Barré syndrome in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Neurol, 2021, 68(6):2169-2174.
- [4] Gu YF, Menzies AM, Long GV, et al. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy[J]. J Clin Neurosci, 2017, 45:14-17.
- [5] Kumar P, Bhattacharya P, Prabhakar BS. A comprehensive review on the role of co-signaling receptors and Treg homeostasis in autoimmunity and tumor immunity [J]. J Autoimmun, 2018, 95:77-99.
- [6] Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma [J]. J Exp Med, 2013, 210(9):1695-1710.
- [7] Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(19):6140-6145.
- [8] O'Connor JM, Seidl-Rathkopf K, Torres AZ, et al. Disparities in the use of programmed death 1 immune checkpoint inhibitors [J]. Oncologist, 2018, 23(11):1388-1390.
- [9] Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, et al. Sex and gender influences on cancer immunotherapy response [J]. Biomedicines, 2020, 8(7):232.
- [10] Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, et al. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Neuroepidemiology, 2011, 36(2):123-133.
- [11] Möhn N, Beutel G, Gutzmer R, et al. Neurological Immune related adverse events associated with nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab therapy-review of the literature and future outlook[J]. J Clin Med, 2019, 8(11):1777.
- [12] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):158-168.
- [13] Xu M, Nie Y, Yang Y, et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurologist, 2019, 24(3):75-83.
- [14] Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, et al. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(4):589-593.
- [15] Blaes F, Klotz M, Huwer H, et al. Antineural and antinuclear autoantibodies are of prognostic relevance in non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(1):254-258.
- [16] 冯国贺, 赵继巍, 于宏丽, 等. 吉兰-巴雷综合征谱系疾病研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(1):89-92.
- [17] 贾建平, 陈生弟, 崔丽英, 等. 神经病学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 350-353.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl 4):iv119-iv142.
- [21] 秦叔逵, 郭军, 李进, 等. 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: 1-116.
- [22] Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immunerelated adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(10):1346-1353.
- [23] Janssen J, Leow T, Herbschled KH, et al. Immune checkpoint inhibitor-related Guillain-Barré syndrome: a case series and review of the literature[J]. J Immunother, 2021, 44(7):276-282.
- [24] Indini A, Sessa M, Merelli B, et al. A case of severe pharyngeal-cervical-brachial syndrome induced by nivolumab and responding to infliximab therapy [J]. Eur J Cancer, 2020, 129: 1-3.

收稿日期:2022-01-22 本文编辑:任洁