

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.07.021

# 胃肠胰神经内分泌肿瘤炎症相关因子研究进展

马 昕, 江月萍

青岛大学医学院附属医院消化内科 山东 青岛 266000

**【摘要】** 神经内分泌肿瘤起源于神经内分泌细胞,主要来源于消化系统和呼吸系统,年发病率达5.25/10万,虽然相对罕见,但随着诊断技术的发展,其发病率逐渐升高。研究发现神经内分泌系统与炎症存在一定的相互作用,且免疫应答常伴随肿瘤进展。本文就炎症因子在胃肠胰神经内分泌肿瘤进展中的作用及未来临床中的应用趋势作一概述。

**【关键词】** 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 炎症; 免疫系统; 肿瘤微环境

中图分类号: R735

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2021)07-0832-04

收稿日期: 2020-07-12

## Progress of research of inflammation-related cytokines to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

MA Xin, JIANG Yueping

Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

**【Abstract】** Neuroendocrine tumors originate from neuroendocrine cells, which usually come from digestive system and respiratory system. The annual morbidity is 5.25/100 000. Although relatively rare, the morbidity gradually increases with the development of diagnostic technology. There is a certain interaction between the neuroendocrine system and inflammation in recent studies, and the immune response is often accompanied by tumor progression. We aimed to summarize the mechanism and future clinical application trends of inflammation-related cytokines in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors as follows.

**【Key words】** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; Inflammation; Immune system; Tumor microenvironment

随着影像诊断技术的提高,胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NENs)发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。根据2017年WHO肿瘤分类,以Ki67指数、核分裂象为标准将NENs分为3期,包括分化好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NETs)和分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine cancer, NEC),总体NETs区别于NEC。临床常根据其症状将GEP-NENs分为有功能瘤、无功能瘤。有功能瘤根据其分泌的激素可表现出不同的症状,如Zollinger-Ellison综合征(ZES)是肿瘤释放胃泌素引起的,表现与消化道溃疡类似,为顽固性溃疡伴高胃泌素血症。无功能瘤缺乏临床特异性,因此早期难以发现。其中小肠NETs发现常伴随肝转移。许多肿瘤标志物在NENs发生过程中提示异常,其中最常用的是突触素(Syn)和人嗜铬蛋白A(CGA),某些研究证实几乎100%的胰腺NETs Syn呈阳性<sup>[2]</sup>,CGA升高往往伴随转移,但其易受服用质子泵抑制剂(PPI)及内分泌疾病的影响。因此,临床仍缺乏有效的分子标志物。近几年的研究中,炎症分子标志物在各种肿瘤的诊断与

预后中得到广泛应用<sup>[3]</sup>。

肿瘤组织的活检样本中常可发现炎症细胞,通常情况下,机体通过免疫监视杀伤肿瘤细胞,保持机体内环境的稳定。但多年研究发现,长期炎症可促进肿瘤发生,如慢性胃炎等可作为胃癌发生的前因<sup>[4-5]</sup>。肿瘤微环境在肿瘤发展过程中由血管、淋巴管、细胞外基质、癌症细胞、免疫细胞、神经内分泌细胞等组成,可分泌多种炎症因子、肿瘤因子。炎症反应与神经内分泌系统存在不可分割的关系,本文将重点介绍炎症在GEP-NENs中的作用机制与可作为预后因素的炎症指标。

### 1 GEP-NENs的发生与炎症的关系

消化道是人体内最大的细菌环境,在受损时不能避免炎症的发生,肠道稳态的失调常常可导致全身性炎症。胃肠道和胰腺存在多种神经内分泌细胞,神经内分泌细胞可在炎症刺激下发生不典型增生。

**1.1 胃NENs** 大部分的胃NET源于肠嗜铬细胞(ECL细胞),主要位于胃体和胃底。ECL细胞的作用是分泌组胺,可刺激壁细胞分泌盐酸。胃NETs多发于自身免疫性慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)和ZES,伴或不伴多发性内分泌肿瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)。自身免疫性萎缩性

第一作者简介:马昕,硕士,研究方向:消化道肿瘤的研究。E-mail: qw-y12009@126.com

通讯作者:江月萍,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:超声内镜及消化道肿瘤。E-mail: yuepingmd@hotmail.com

胃炎的患者,炎症合并黏膜结构功能发生改变,由于 T 细胞和抗体介导的抗壁细胞自身免疫过程表现为高胃泌素血症,而多个动物实验验证胃泌素对 ECL 细胞有营养作用<sup>[6-7]</sup>,且多组实验数据表明,高胃泌素血症通过 CCK2R 受体的作用介导了肿瘤的发生<sup>[8]</sup>。幽门螺杆菌是革兰氏阴性细菌,其外膜由脂多糖组成。幽门螺杆菌损伤壁细胞胃液的分泌减少,胃泌素反射性分泌增加,促进 ECL 细胞的增殖<sup>[7]</sup>。McCarthy<sup>[9]</sup>对 11 例胃 NENs 且不伴有 A 型萎缩性胃炎、ZES、MEN-1 患者的病例进行分析,得出胃 NENs 可能与长期使用 PPI 有关。但在 PPI 应用的所有不良事件统计中,胃 NENs 是极少发生并且是被低估的。

**1.2 胰腺 NENs** 众所周知,慢性胰腺炎具有发展为胰腺癌的高风险,流行病学研究发现,长期慢性胰腺炎是胰腺导管腺癌的既定危险因素<sup>[10]</sup>。Takahashi 等<sup>[11]</sup>的实验中,用白介素-1 $\beta$  过表达与 Kras 基因突变的小鼠杂交,从杂交小鼠中发现在 Kras 突变的情况下 IL-1 $\beta$  诱导 B 淋巴细胞在肿瘤微环境(TME)中增殖,而 B 淋巴细胞已证实在多种癌症中起到促肿瘤作用。DNA 甲基化水平具有高灵敏度和特异度,Natale 等<sup>[12]</sup>通过 PCR 分析 DNA 甲基化在胰腺肿瘤与胰腺炎常见基因突变差异,发现甲基化随着病变等级的增加而显著增加。用蛋白组学方法分析胰腺炎与胰腺癌患者冰冻组织中的蛋白质,发现胰腺炎样本中有几种胰腺癌中显示的蛋白<sup>[13]</sup>。慢性胰腺炎晚期可观察到神经内分泌细胞明显突出,这可能是腺泡组织损失所致,但这种情况下难以将突出的神经内分泌细胞与胰腺神经内分泌微腺瘤区分。目前为止,尚未有研究证实胰腺炎与胰腺 NETs 之间的关系,但 Swidnicka-Siergiejko 等<sup>[14]</sup>研究表明,在动物中缺乏 TP53 的情况下,慢性炎症均会发展成几种胰腺癌亚型,包括 NEC。

**1.3 小肠和阑尾 NENs** 小肠和阑尾的 NENs 大多数是来源于 ECL 细胞,可分泌组胺、5 羟色胺等物质。阑尾炎症尚未证实与 NENs 有关,在远离病灶处找到 NENs 可能说明这是促炎症因子的作用。阑尾炎中 NENs 常位于尖端。与普通人群相比,炎症性肠病(IBD)患者中的 NENs 更为普遍<sup>[15]</sup>。许多研究证实,涉及 IBD,小肠 NENs 的发生率明显升高,研究随访 1978 年至 2010 年丹麦 IBD 或(和)小肠癌的患者并计算其发病率,其中克罗恩病患者患腺癌或 NENs 的风险明显升高,与常人相比风险分别增加了 14 倍与 7 倍<sup>[16]</sup>。

**1.4 结直肠 NENs** 结直肠的各种炎症中均可发现神经内分泌细胞,研究表明结直肠 NENs 常伴发溃疡性结肠炎或克罗恩病,且这些情况下肿瘤趋向于多发<sup>[17]</sup>。Shigaki 等<sup>[18]</sup>研究显示,神经内分泌的分化是

溃疡性结肠炎患者肿瘤形成的早期事件。但这不足以证明炎症与 NENs 有直接的联系,因为结直肠 NENs 大多为无症状,常于 IBD 手术或肠息肉切除时发现。肠道内分泌细胞(entero-endocrine cell,EEC)是一种特异性的上皮细胞群体,在维持稳态、肠道运动、先天免疫等方面起着重要作用。肠道黏膜上皮屏障易被破坏,易引起菌群失调和免疫反应,从而引起神经内分泌细胞的增殖。有研究表明,在炎症反应过程中 IFN- $\gamma$  与 TNF- $\alpha$  联合处理小鼠肠黏膜可诱导 EEC 细胞分泌 CGA 增多,伴有远端结肠 CGA 阳性细胞数量增加,EEC 细胞中 PI3K/Akt 信号通路的激活可能是由于 Ser380/Thr382/Thr383 簇的磷酸化导致第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)抑制所介导的<sup>[19]</sup>。

## 2 GEP-NENs 与炎症分子标志物

许多观察性研究证实了全身性炎症反应在癌症中的预后价值。在过去的 30 年中,全身炎症反应的多种标志物,例如 C 反应蛋白(CRP)、白蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数以及其他白细胞的标志物在所有阶段的癌症患者中均体现出预后价值<sup>[20]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞之比(NLR)和血小板与淋巴细胞之比(PLR)是系统性炎症标志物。NLR 已被认为是多个肿瘤预后的预测指标,Harimoto 等<sup>[21]</sup>的回顾性研究收集并分析可切除性胰腺 NENs 患者的资料,用 CD163 抗体进行免疫组织染色并计数肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAM)的个数,以 NLR=3.41 为界值分为高 NLR 组及低 NLR 组进行比较。结果发现,高 NLR 有更高的 Ki-67 指数,有丝分裂计数,淋巴结转移发生率,淋巴和神经浸润发生率以及大量 CD163 表达细胞(肿瘤相关巨噬细胞)。高 NLR 患者的无复发生存率显著低于低 NLR 患者,NLR 可能与 TAM 的积累有关。Pozza 等<sup>[22]</sup>回顾性研究了 7 例前肠、35 例中肠和 6 例后肠神经内分泌瘤患者,使用非参数统计、ROC 曲线分析和生存分析,结果显示,远处转移患者的 NLR 明显更高( $P=0.04$ )。NLR 的阈值为 1.9 可以预测远处转移的存在,特异度为 90%,灵敏度为 71%, $AUC=0.75$ (95% CI: 0.55~0.90, $P=0.018$ ),以 NLR=2.6 为阈值预测腹膜转移,特异度为 100%,灵敏度为 71%, $AUC=0.81$ (95% CI: 0.59~0.94, $P=0.05$ )。PLR 和血小板与白血球之比(PWR)与远处转移无关,但往往与多灶性疾病有关。PLR 的阈值为 48.4 倾向于预测多灶性疾病的存在,其特异度为 45%,灵敏度为 100%,总准确度为  $AUC=0.75$ (95% CI: 0.55~0.90, $P=0.09$ ),PWR 阈值为 32.3 的患者倾向于以 52%的

特异度和 100% 的灵敏度和总准确度  $AUC = 0.73$  (95%  $CI$ : 0.53 ~ 0.87,  $P = 0.09$ ) 来预测多灶性疾病的存在。综上文献表明, NLR、PLR 和 PWR 可以预测肿瘤的预后、肿瘤的进展及复发风险。但由于不同研究中 NLR 与 PLR 的分界值不同, 且纳入研究的患者处于疾病的不同阶段, 容易导致研究的异质性, 因此, 需要更多的研究有待进一步完善。

$\gamma$ -谷氨酰转移酶 (GGT) 是谷胱甘肽 (GSH) 代谢必不可少的膜结合酶, GGT 的表达主要在分泌上皮细胞的腔内表面, 特别是在肝胆道、胰腺和肾脏。越来越多的证据表明, 血清 GGT 水平升高是肿瘤生存不良的独立预测因子。GGT 与淋巴细胞比率指数 (GLRI) 可能是肿瘤预后的潜在有效生物标志物。Zhou 等<sup>[23]</sup> 研究 125 例无功能胰腺神经内分泌瘤 (nonfunctional-pancreatic neuroendocrine tumor, NF-PNET) 患者的术前 GLRI 与临床病理变量之间的关系, 使用单因素、多因素和 Kaplan-Meier 分析用于计算总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS), 发现 GLRI、淋巴结转移、远处转移和 WHO 分类是 OS 的独立预测因素 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 而 GLRI、WHO 分类和 AJCC 阶段是 DFS 的独立预测因素 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 所以与单独的分层系统相比, 将 GLRI 纳入 TNM 分期系统或 WHO 分类的预后模型可提高预测准确性。多变量分析表明, GLRI 是 NF-PNET OS ( $P = 0.001$ ) 和 DFS ( $P = 0.007$ ) 的独立预测因子。Kaplan-Meier 分析还显示, 术前 GLRI 在 NF-PNET 患者的各个亚组中具有显著的预后价值。此外, 在肿瘤大小  $> 2$  cm 的患者中, 术前 GLRI  $> 10.3$  在预测 OS 较差方面也具有显著的预后价值, 且与肿瘤分期有关。上述研究提示, GLRI 与胰腺癌手术患者的预后密切相关, 因此, 血浆 GLRI 浓度可为临床治疗措施提供依据。

CRP 是由肝脏产生的一种急性反应蛋白, 其合成是由巨噬细胞和 T 细胞分泌 IL-6 触发的。由于炎症过程均可激活急性期反应, 故 CRP 水平成为敏感但非特异性的标志物。Wiese 等<sup>[24]</sup> 回顾性研究了 114 例散发性胰腺 NENs 的患者, CRP 与 OS 之间有显著相关性 ( $P$  均  $< 0.001$ )。在单变量 Cox 回归分析中, CRP 水平升高的患者死亡风险明显升高 ( $HR = 3.27$ , 95%  $CI$ : 1.74 ~ 6.16,  $P < 0.001$ )。经过多变量调整后, 这一发现仍然存在。一项国际多中心队列研究通过多变量 Cox 回归分析评估 CRP 与 OS 相关的其他因素, 以创建临床风险评分 (CRS)。发现  $> 60$  岁、G<sub>3</sub> 期和大直径肿瘤患者的 CRP 更高。在多变量分析中, CRP 是两个队列中 OS 的最强术前因素。在合并队列中, CRP (临界值  $\geq 0.2$  mg/dl;  $HR = 3.87$ )、转移灶 ( $HR = 2.80$ ) 和原发肿瘤大小  $\geq 3.0$  cm ( $HR = 1.83$ ) 与 OS 显著相关。OS、DSS 和 RFS 在 60 个月时, 时间相关面积分别为 69%、77%

和 67% ( $P$  均  $< 0.001$ ) 并且包含分级进一步提高了预测潜力 (分别为 75%、84% 和 78%)<sup>[25]</sup>。以上研究表明, CRP 与预测胰腺 NENs OS 显著相关, 但能否作为其预后不良的独立因素仍然存在争议。

### 3 展望

综上所述, 炎症分子在消化系统 NENs 中的作用不可忽视, 作为临床检验的常用指标, 炎症分子有实用、快速、廉价等优点, 与肿瘤标志物相比, 操作方便且可重复性强, 患者具有良好的依从性。但目前为止, 炎症分子在 NENs 中的应用存在争议, 所以还需要大样本及多中心前瞻性研究为临床提供更为充足的理论依据。

### 参考文献

- [1] Ptasnuka M, Ozolins A, Narbutis Z, et al. Epidemiological data and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: insights from tertiary referral hospitals in latvia [J]. World J Surgery, 2019, 44 (2): 585-593. DOI: 10.1007/s00268-019-05219-0.
- [2] Ohara Y, Oda T, Hashimoto S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor and solid-pseudopapillary neoplasm: Key immunohistochemical profiles for differential diagnosis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (38): 8596-8604. DOI: 10.3748/wjg.v22.i38.8596.
- [3] Dolan RD, Laird BJA, Horgan PG, et al. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: a systematic review [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 132: 130-137. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.016.
- [4] 杨良俊, 胡志鹏, 李嘉丽, 等. 基于生物信息学的慢性胃炎-胃癌“炎癌转变”关键基因与通路研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (8): 147-151. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.08.036. Yang LJ, Hu ZP, Li JL, et al. Identification of genes and pathways in transformation from chronic gastritis to gastric cancer using bioinformatics analysis [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38 (8): 147-151. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.08.036.
- [5] Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115 (5): 824-829. DOI: 10.1093/cvr/cvz058.
- [6] Waldum HL, Sordal OF, Mjones PG. The enterochromaffin-like [ECL] cell-central in gastric physiology and pathology [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (10): 2444. DOI: 10.3390/ijms20102444.
- [7] Waldum HL, Hauso Ø, Sørdal ØF, et al. Gastrin may mediate the carcinogenic effect of helicobacter pylori infection of the stomach [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60 (6): 1522-1527. DOI: 10.1007/s10620-014-3468-9.
- [8] Sheng W, Malagola E, Nienhuser H, et al. Hypergastrinemia expands gastric ECL cells through CCK2R+ progenitor cells via ERK activation [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 10 (2): 434-449.e1. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.04.008.
- [9] McCarthy DM. Proton pump inhibitor use, hypergastrinemia, and gastric carcinoids-What is the relationship? [J]. Int J Mol Sci, 2020,

- 21(2): 662. DOI: 10.3390/ijms21020662.
- [10] Principe DR, Rana A. Updated risk factors to inform early pancreatic cancer screening and identify high risk patients [J]. *Cancer Lett*, 2020, 485: 56-65. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.04.022.
- [11] Takahashi R, Macchini M, Sunagawa M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -induced pancreatitis promotes pancreatic ductal adenocarcinoma via B lymphocyte-mediated immune suppression [J]. *Gut*, 2020, 70(2): 330-341. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319912.
- [12] Natale F, Vivo M, Falco G, et al. Deciphering DNA methylation signatures of pancreatic cancer and pancreatitis [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 132. DOI: 10.1186/s13148-019-0728-8.
- [13] Sanh N, Fadol H, Hussein N, et al. Proteomics profiling of pancreatic cancer and pancreatitis for biomarkers discovery [J]. *J Cell Sci Ther*, 2018, 9(4): 287. DOI: 10.4172/2157-7013.1000287.
- [14] Swidnicka-Siergiejko AK, Gomez-Chou SB, Cruz-Monserrate Z, et al. Chronic inflammation initiates multiple forms of K-Ras-independent mouse pancreatic cancer in the absence of TP53 [J]. *Oncogene*, 2017, 36(22): 3149-3158. DOI: 10.1038/onc.2016.461.
- [15] Derikx LA, Vierdag WM, Kievit W, et al. Is the prevalence of colonic neuroendocrine tumors increased in patients with inflammatory bowel disease? [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(3): 535-542. DOI: 10.1002/ijc.30096.
- [16] Bojesen RD, Riis LB, Hogdall E, et al. Inflammatory bowel disease and small bowel cancer risk, clinical characteristics, and histopathology: a population-based study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12): 1900-1907, e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.051.
- [17] Wong M, Larson BK, Dhall D. Neuroendocrine proliferations in inflammatory bowel disease: differentiating neuroendocrine tumours from neuroendocrine cell micronests [J]. *Histopathology*, 2019, 74(3): 415-423. DOI: 10.1111/his.13769.
- [18] Shigaki K, Mitomi H, Fujimori T, et al. Immunohistochemical analysis of chromogranin A and p53 expressions in ulcerative colitis-associated neoplasia: neuroendocrine differentiation as an early event in the colitis-neoplasia sequence [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(11): 2393-2399. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.008.
- [19] Hernández-Trejo JA, Suárez-Pérez D, Gutiérrez-Martínez IZ, et al. The pro-inflammatory cytokines IFN $\gamma$ /TNF $\alpha$  increase chromogranin A-positive neuroendocrine cells in the colonic epithelium [J]. *Biochem J*, 2016, 473(21): 3805-3818. DOI: 10.1042/BCJ20160390.
- [20] Mcmillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(5): 534-540. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003.
- [21] Harimoto N, Hoshino K, Muranushi R, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages [J]. *Pancreatol*, 2019, 19(6): 897-902. DOI: 10.1016/j.pan.2019.08.003.
- [22] Pozza A, Pauletti B, Scarpa M, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with midgut neuroendocrine tumors undergoing resective surgery [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(11): 1849-1856. DOI: 10.1007/s00384-019-03356-5.
- [23] Zhou B, Zhan C, Wu J, et al. Prognostic significance of preoperative gamma-glutamyltransferase to lymphocyte ratio index in nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors after curative resection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13372. DOI: 10.1038/s41598-017-13847-6.
- [24] Wiese D, Kampe K, Waldmann J, et al. C-reactive protein as a new prognostic factor for survival in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 937-944. DOI: 10.1210/jc.2015-3114.
- [25] Primavesi F, Andreasi V, Hoogwater FJH, et al. A preoperative clinical risk score including C-reactive protein predicts histological tumor characteristics and patient survival after surgery for sporadic non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms: an international multicenter cohort study [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1235. DOI: 10.3390/cancers12051235.

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.07.022

个案报道

## 抗 PD-1 治疗引起无症状心肌炎合并重症肌无力、肝损伤及肌炎 1 例报道

范南南, 张子瑾, 王 晖

北京医院肿瘤内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

**【摘要】** 免疫检查点抑制剂 (ICI) 相关心肌炎合并重症肌无力是一种罕见且致命的免疫相关不良事件 (irAE)。我们报告 1 例 74 岁女性晚期直肠癌患者 PD-1 单药治疗第 18 天出现无症状 ICI 相关心肌炎、肝损伤及肌炎、重症肌无力 (MG)。临床表现为全身乏力、食欲不振及双侧上眼睑下垂, 实验室检查示肌钙蛋白 I (TnI)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 升高, 谷草转氨酶 (AST) 及谷丙转氨酶 (ALT) 升高, 诊断 ICI 相关心肌炎、肝损伤, 大剂量强的松龙 (2 mg/kg) 治疗后, 心肌酶、转氨酶明显下降, 乏力及眼睑下垂改善。激素减量后, 患者出现 MG 危象, 给予激素、丙种球蛋白及利妥昔单抗 (美罗华) 治疗后, 肌无力危象症状缓解, 但在疾病恢复期患者因误吸胃内容物死亡。激素治疗对 ICI 相关心肌炎有效, 但大剂量激素可能加重 MG。ICI 相关心肌炎易合并 MG、肌炎, 早期识别和谨慎制定治疗策略有助于改善预后。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 心肌炎; 重症肌无力; 肝损伤; 肌炎

中图分类号: R57

文献标识码: B

文章编号: 1006-5709 (2021) 07-0835-03

收稿日期: 2021-06-17

第一作者简介: 范南南, 博士, 研究方向: 肠道微生态。E-mail: nkfan1986@163.com

通讯作者: 王晖, 主任医师, 研究方向: 胃肠道肿瘤精准治疗。E-mail: chengyeta@163.com