·综 述·

# 程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂的神经肌肉不良反应

王柳清[1,2]，王永伟[1]，徐蓉贞[3*]

（1. 南京市高淳人民医院神经内科，江苏南京 211300；2. 苏州市附属第一医院神经内科，江苏苏州 215006；
3. 南京市高淳人民医院康复科，江苏南京 211300）

**摘要：**程序性细胞死亡蛋白-1（programmed cell death-1，PD-1）可优先在机体 B 细胞、T 细胞和自然杀伤细胞中表达，是一种重要的免疫检查点抑制剂。PD-1 有两个配体，即程序性死亡配体（programmed death-ligand，PD-L）1 和 PD-L2。PD-1 可防止 T 细胞过度活化和下调免疫应答，在降低自身免疫反应和促进自身耐受中发挥重要作用。PD-1 信号被肿瘤用于逃避免疫杀死，近年来 FDA 批准多种 PD-1 抑制剂被用于诱导抗肿瘤免疫应答并取得一定临床疗效，但在治疗过程中也发生很多药物不良反应。该文对 PD-1 抑制剂在神经科应用过程中产生的神经肌肉并发症等进行综述，以期为 PD-1 抑制剂规范应用提供参考。

**关键词：**程序性细胞死亡蛋白-1；程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂；免疫应答；神经肌肉；不良反应

**中图分类号：**R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）02-0205-05

DOI：10.13683/j.wph.2022.02.018



# Neuromuscular adverse events associated with programmed cell death-1 inhibitors

WANG Liuqing[1,2], WANG Yongwei[1], XU Rongzhen[3*]

(*1. Department of Neurology, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China;
2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China;
3. Department of Rehabilitation, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China*)

**Abstract:** As an important immune checkpoint inhibitor, programmed cell death-1 (PD-1) is preferentially expressed in B cells, T cells and natural killer cell. PD-1 has two ligands: programmed death-ligand (PD-1) 1 and PD-L2. PD-1 can prevent T cell over activation and down-regulate immune response, and plays an important role in reducing autoimmune response and promoting self tolerance. PD-1 signaling is used by tumors to escape immune killing. In recent years, a variety of PD-1 signaling inhibitors have been approved by FDA to induce anti-tumor immune response, which have achieved certain clinical efficacy, but many adverse drug reactions also occur in the treatment process. In this article, we reviewed the neuromuscular complications of PD-1 inhibitors in neurology in order to provide reference for standardized application of PD-1 inhibitors.

**Key words:** programmed cell death protein-1; programmed cell death-1 inhibitor; tumor; immune response; neuvo muscular; adverse reactions

1890 年，Coley 等首次注意到合并有外科手术感染的肿瘤患者往往相对预后较好，后来开始提出利用患者自身的免疫系统抗击肿瘤的想法[1]。近年来，由于对 T 细胞免疫治疗的研究不断深入，肿瘤免疫治疗取得了飞速发展。程序性细胞死亡蛋白 1（programmed cell death-1，PD-1）和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4，CTLA-4）是目前已明确的两个重要免疫检查点，在次级淋巴器官中收到初始激活信号后，T

**收稿日期：**2021-06-24

**作者简介：**王柳清，博士，主治医师，研究方向：脑血管疾病、神经免疫性疾病及神经电生理等。

**通信作者：**徐蓉贞，副主任医师，研究方向：卒中后神经功能康复、神经免疫性疾病诊疗及功能康复等。

**基金项目：**高淳人民医院院级课题（GYK-2021-005）

细胞上调 CTLA-4，从而调节初始 T 细胞反应的幅度；相反，PD-1 则主要抑制外周组织中的 T 细胞反应，并在外周免疫耐受中起关键作用[2-3]。PD-1 由活化的 $CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞表达，其配体即程序性死亡配体（programmed death-ligand，PD-L）1 和 PD-L2 在多种组织中表达，可以保护这些组织免受慢性炎症以及自身反应性 T 细胞的侵害[4]。但在肿瘤发生过程中，这种保护作用会遭到不同程度的破坏，肿瘤浸润性 T 细胞亚群会表达 PD-1，因此，肿瘤细胞逃避免疫系统的方法之一就是利用 PD-1 途径抑制抗肿瘤免疫反应[5]。

近年来，肿瘤免疫疗法取得了重大突破，多数与免疫检查点的研究有关[6-8]。伊匹木单抗（ipilimumab）是 2011 年批准的第一种用于治疗转移性黑色素瘤（melanoma）的 CTLA-4 抑制剂[8]，PD-1 抑制剂如纳武单抗（nivolumab）及派姆单抗（pembrolizumab）已分别在 2006 年和 2011 年进行了首次临床研究，现已获得 FDA 批准用于多种肿瘤的治疗，如黑色素瘤、非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer）和头颈部肿瘤等[8]。近年来，免疫检查点抑制剂相关不良反应越来越受到重视。随着 PD-1 抑制剂治疗适应证的不断增加，临床应用过程中更应注意免疫相关不良事件、药物剂量及药物不良反应等。

## 1 PD-1 抑制剂的免疫相关不良事件

阻断免疫检查点（如 PD-1）虽然可以产生抗肿瘤免疫反应，但也可以因免疫反应过度导致自身免疫性疾病，如类风湿关节炎（rheumatoid arthritis）及系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）等，这可能是通过阻断 PD-1 对自身反应性 T 细胞的抑制作用所致[4]。在接受纳武单抗或派姆单抗治疗的患者中，约 5% ～ 10% 会出现严重的药物不良反应。据报道，使用 PD-1 抑制剂治疗的患者中有 1% ～ 4% 会发生神经系统不良反应[9-10]，其中以神经肌肉性疾病最为常见，占 60% ～ 75%[10]。重症肌无力（myasthenia gravis，MG）是最常报道的 PD-1 抑制剂相关神经肌肉不良反应，其次是免疫介导的肌病和吉兰 - 巴雷综合征（Guillain-Barré syndrome，GBS）。尽管与影响其他系统的免疫介导并发症相比，神经肌肉并发症相对少见，但一旦发生有致命可能，所以早期识别和及时治疗至关重要，有助于改善患者预后。

## 2 PD-1 抑制剂相关性神经肌肉不良反应

### 2.1 MG

MG 是最常报告的 PD-1 抑制剂相关神经肌肉接头并发症。Suzuki 等[11] 报告了 12 例与纳武单抗相关的 MG 患者，其中 3 例过往在英文文献中已有报道。据统计，日本接受纳武单抗治疗的患者 MG 发生率约为 0.12%，欧美国家为 0.15% ～ 0.20%[11-12]。在临床症状方面，几乎所有患者均存在近端肢体或轴向无力，部分表现为延髓麻痹或眼外肌无力，但很少能检测到乙酰胆碱受体抗体[12]。对症状较重者或合并有高肌酸激酶血症的患者，需进一步行肌肉活检以区分坏死性肌病和 MG。坏死性肌病患者由于预后较差，可能需要更积极的免疫治疗。在大部分患者中，MG 诊断是基于临床特征结合抗乙酰胆碱受体抗体检测结果，目前不支持应用电诊断。相关研究显示，在 33 例患者中仅有 19 例采用电诊断技术，而在这 19 例患者中有 10 例（53%）重复神经刺激呈阳性[11-12]。

PD-1 抑制剂相关 MG 具有一些独特的临床特征。有学者报道，在 24 例患者中有 12 例（50%）发生肌无力危象，较未使用 PD-1 抑制剂的 MG 患者高 7 倍[12-13]。其次，PD-1 相关 MG 患者中只有 18%（6/33）为纯眼肌型；与未接受 PD-1 抑制剂的患者相比，PD-1 抑制剂相关 MG 患者延髓无力的发生率高 2.6 ～ 3.0 倍[11,13]。肌酸激酶升高在 PD-1 抑制剂相关 MG 中较常见，常提示患者伴有肌肉或心脏疾病。研究显示，PD-1 抑制剂相关 MG 患者平均肌酸激酶水平为 4 799 IU/L，高于未使用者的 119 IU/L[11]。此外，PD-1 抑制剂相关 MG 患者均未查见胸腺瘤，提示 PD-1 抑制剂相关 MG 与胸腺瘤相关的自身免疫性疾病可能具有不同的发病机制。

PD-1 抑制剂导致 MG 的确切机制尚未明确，推

测可能是与治疗过程中自身反应性 $CD4^+$ T 细胞触发有关，其可激活自身反应性 B 细胞 [11]。但也有关于 PD-1 在 B 细胞上表达的报道，因此，不能排除 PD-1 抑制剂对 B 细胞的直接作用所致。

一旦发生 MG，除了停用 PD-1 抑制剂外，几乎所有患者均需接受免疫调节治疗 [11]，如激素冲击治疗、免疫球蛋白静脉滴注及血浆置换治疗等，还可辅以小剂量溴吡啶斯的明（pyridostigmine bromide）。需要注意的是，对于恶性肿瘤患者而言，PD-1 抑制剂相关 MG 的有效治疗并不意味着可获取良好的预后。回顾过往病例报告，在 24 例发生 PD-1 抑制剂相关 MG 患者中，有 3 例患者分别在治疗 MG 后的 4、5 周及 5 个月后出现原发恶性肿瘤的进展 [11,14-15]。

**2.2** 肌病

肌病是继 MG 之后第二大常见报告的 PD-1 抑制剂相关神经肌肉自身免疫性疾病。在所有接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中，其发生率为 0.58% ～ 0.76%[10,12]。临床可表现为多肌炎（polymyositis）、皮肌炎（dermatomyositis）、坏死性自身免疫性肌病、肉芽肿性肌炎及非特异性肌病等。由于患者自身原因及医疗条件限制等，报告中的肌病患者并未全部接受肌肉活检。Behling 等 [16] 在没有进行肌肉活检的情况下，根据抗信号识别颗粒（signal recognition particle，SRP）抗体血清学检测的阳性结果，诊断 1 例患者为坏死性自身免疫性肌病，由于自身免疫性因素同时诱发心肌炎，该患者最终在使用 PD-1 抑制剂 26 天后死亡。

在临床症状方面，肢体近端或全身无力最为常见（60%），其次依次为上睑下垂或复视（50%）、肌痛（45%）、呼吸困难（35%）、吞咽困难或构音困难（25%）及疲劳（25%）等，另外，约一半有眼部症状的患者也被诊断为 MG，故眼部症状并非肌病特异性临床表现 [17]。PD-1 抑制剂相关肌病常表现为 MRI 眼外肌异常信号，单纤维肌电图检查结果则正常 [12]。此外，患者还可伴发其他并发症。研究显示，在 31 例 PD-1 抑制剂相关肌病患者中，有 17 例出现神经和非神经免疫相关不良反应，包括 14 例 MG 患者（45%）[11,18-19]。Moslehi 等 [20] 报道了 101 例 PD-1 抑制剂相关心肌炎患者，其中并发肌炎和 MG 患者约占 10%。

肌病患者肌酸激酶水平多升高，但范围不一，为 72 ～ 30 980 U/L（中位数为 2 566 U/L，平均值为 6 126 U/L）[12]。研究显示，大多数肌炎抗体呈阴性、经活检证实诊断为坏死性自身免疫性肌病的患者，其抗 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体和抗 SRP 抗体均为阴性 [12,21]，部分患者抗横纹肌抗体水平升高 [12,22]。在炎性肌病中，肌肉炎性渗出液中存在 $CD8^+$ T 细胞，有时较 $CD4^+$ T 细胞更为突出，外周血中 $CD8^+/CD4^+$ T 细胞比率的升高提示活化 T 细胞或与疾病发生有关 [23]。在肉芽肿性肌炎中，巨噬细胞是肌肉内炎性渗出液中含量最高的细胞，而肿瘤浸润的巨噬细胞表达 PD-1[24]，因此，除了释放 T 细胞外，PD-1 抑制剂也可能影响肿瘤微环境中的其他免疫细胞，引起相关肌病的发生。

**2.3** 周围神经并发症

PD-1 抑制剂作用过程中，除了前述的动眼神经、展神经及面神经等易受影响外，周围神经亦可能会发生脱髓鞘或轴索损伤等病变。但由于已发表的病例报道中，使用 PD-1 抑制剂后发生轴突病变的患者往往也曾接受过放化疗等治疗，亦可影响周围神经，故很难判断患者周围神经病变是 PD-1 抑制剂治疗所造成的不良反应还是综合治疗所致 [25]。

**2.4** GBS 和慢性炎性脱髓鞘性多神经根神经病（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，CIDP）

GBS 是第三类常见的 PD-1 抑制剂相关神经肌肉并发症，发生率为 0.2% ～ 0.3%[10]。与 PD-1 抑制剂相关 MG 或肌病不同，GBS 的发病形式更为多变，发病时间范围较广。从开始抗 PD-1 治疗到出现症状的间隔时间为 4 ～ 68 周（中位数为 12 周）。甚至有研究显示，GBS 可在 PD-1 抑制剂治疗结束后数月才发生 [26]。PD-1 抑制剂所致 GBS 临床表现与标

准 GBS 相似，其他辅助诊断条件包括脱髓鞘性多神经根神经病的电生理诊断结果及脑脊液蛋白 - 细胞学分离证据等。有学者报道，MR 检查显示患者受影响神经可出现信号增强等，但抗神经节苷脂抗体检测结果则鲜有报道[27]。GBS 的治疗方案主要包括激素冲击治疗、免疫球蛋白静脉滴注及血浆置换治疗等。Schneiderbauer 等[28]报道了 1 例对免疫球蛋白治疗无反应但对皮质醇治疗敏感的患者，提示与经典 GBS 治疗不同，PD-1 抑制剂所致 GBS 对激素治疗更为敏感。

PD-1 抑制剂所致 CIDP 的报告较少。首例报道患者在服用派姆单抗的第 6、7 个周期时出现感觉异常，随后 3 个月内出现运动无力和反射消失等，尽管停止使用派姆单抗并开始使用类固醇和血浆置换治疗，但该患者仍未能获得临床改善[29]。第 2 例患者是在初次服用纳武单抗 2 周后出现症状，开始时手足感觉异常，在随后的 4 周内演变为四肢无力和构音障碍等[30]。该患者虽然对激素治疗敏感，但仍遗留感觉缺损等后遗症，提示虽然 CIDP 临床发病少见，但及早诊断和及时干预治疗对患者预后意义重大。这两例患者的辅助检查结果与 CIDP 的预期一致。肌电图检查结果显示脱髓鞘，包括 F 波潜伏期延长和运动传导阻滞等。病例 2 的 MRI 显示 C7 和 T1 背根增强。两例患者的脑脊液蛋白水平均有不同程度升高。

**2.5** 运动性多神经根病

PD-1 抑制剂神经系统不良反应中，运动性多神经根病亦有发生，多表现为不对称肢体无力，数周至数月恶化。有报道显示，1 例患者在接受派姆单抗治疗 23 个周期后出现相关症状，该患者分别在第 10、36、86 和 395 天进行了一系列肌电图检查，其中在第 10 天进行的第 1 次肌电图显示，神经运动传导速度和感觉传导速度正常，有纤颤电位，但募集减少；第 36 天的肌电图显示，神经的 CMAP 波幅降低，但传导速度保持不变，F 波稍延长，针极肌电图显示失神经改变[31]。

## 3 结语

尽管神经肌肉并发症在接受抗 PD-1 抑制剂治疗的患者中并不常见，但因其某些特性，特别是在 MG 和免疫介导的肌病患者中，临床症状较重且存在潜在风险，早期识别、及时治疗和鉴别其他免疫相关不良事件至关重要。PD-1 抑制剂使用过程中，需要通过详细询问病史、全面神经系统查体、头颅及脊髓 MRI 及脑脊液等检查排除其他病因导致的神经系统症状。一旦出现 PD-1 相关不良反应，建议及时停止使用 PD-1 抑制剂并加用免疫调节药物。因患者有可能出现症状恶化，故而长期随访也至关重要，并需评估心功能等指标，防止出现免疫相关性心肌炎等。

**参考文献：**


[1] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(4): 227-242.

[2] Vinay DS, Kwon BS. Harnessing immune checkpoints for cancer therapy[J]. Immunotherapy, 2018, 10(14): 1265-1284.

[3] Shi T, Ma Y, Yu L, *et al*. Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1389.

[4] Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(3): 153-167.

[5] Savelyeva N, Allen A, Chotprakaikiat W, *et al*. Linked CD4 T cell help: broadening immune attack against cancer by vaccination[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 405: 123-143.

[6] Lu G, Qiu Y, Su X. Targeting CXCL12-CXCR4 signaling enhances immune checkpoint blockade therapy against triple negative breast cancer[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 157: 105606.

[7] Du W, Chen C, Sun P, *et al*. Eliciting an immune hot tumor niche with biomimetic drug-based multi-functional nanohybrids augments immune checkpoint blockade-based breast cancer therapy[J]. Nanoscale, 2020, 12(5): 3317-3329.

[8] Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, *et al*. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer

immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 8.

[9] Sun MM, Seleme N, Chen JJ, *et al*. Neuro-ophthalmic complications in patients treated with CTLA-4 and PD-1/PD-L1 checkpoint blockade[J]. J Neuroophthalmol, 2021, 41(4): 519-530.

[10] Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular complications of programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(10): 63.

[11] Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, *et al*. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan[J]. Neurology, 2017, 89(11): 1127-1134.

[12] Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 inhibitor-associated myopathies: emerging immune-mediated myopathies[J]. J Immunother, 2018, 41(4): 208-211.

[13] Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2017, 82: 128-136.

[14] Sciacca G, Nicoletti A, Rampello L, *et al*. Benign form of myasthenia gravis after nivolumab treatment[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(3): 507-509.

[15] Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, *et al*. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: new case and literature review[J]. Neuromuscul Disord, 2017, 27(3): 266-268.

[16] Behling J, Kaes J, Munzel T, *et al*. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma[J]. Melanoma Res, 2017, 27(2): 155-158.

[17] Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathies[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(5): 826-837.

[18] Diamantopoulos PT, Tsatsou K, Benopoulou O, *et al*. Inflammatory myopathy and axonal neuropathy in a patient with melanoma following pembrolizumab treatment[J]. J Immunother, 2017, 40(6): 221-223.

[19] Tan RYC, Toh CK, Takano A. Continued response to one dose of nivolumab complicated by myasthenic crisis and myositis[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7): e90-e91.

[20] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, *et al*. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.

[21] Vallet H, Gaillet A, Weiss N, *et al*. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma[J]. Ann Oncol, 2016, 27(7): 1352-1353.

[22] Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, *et al*. Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody[J]. J Immunother Cancer, 2016, 4: 36.

[23] Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, *et al*. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab[J]. Cancer Sci, 2016, 107(7): 1055-1058.

[24] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, *et al*. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. Nature, 2017, 545(7655): 495-499.

[25] Kahler KC, Hassel JC, Heinzerling L, *et al*. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2016, 14(7): 662-681.

[26] Anderson D, Beecher G, Nathoo N, *et al*. Proposed diagnostic and treatment paradigm for high-grade neurological complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Neurooncol Pract, 2019, 6(5): 340-345.

[27] Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(4): 479-488.

[28] Schneiderbauer R, Schneiderbauer M, Wick W, *et al*. PD-1 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a patient with metastatic melanoma[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(3): 395-396.

[29] de Maleissye MF, Nicolas G, Saiag P. Pembrolizumab-induced demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(3): 296-297.

[30] Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, *et al*. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barré syndrome: a case report[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(9): 875-878.

[31] Sepulveda M, Martinez-Hernandez E, Gaba L, *et al*. Motor polyradiculopathy during pembrolizumab treatment of metastatic melanoma[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(6): E162-E167.

(编辑：王 佳)