

· 病例报告 ·

中西医结合治疗阿替利珠单抗
致 3 级免疫性肺炎 1 例张 铮^{1, 2} 张培彤¹ 郭秀伟¹

阿替利珠单抗是一种针对程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 可通过阻断 PD-1/PD-L1 通路恢复 T 细胞的抗肿瘤活性, 临床疗效显著^[1]。但由于该药非特异性地破坏免疫耐受机制, 免疫稳态被打破, 从而引发免疫相关的不良反应 (immune-related adverse events, ir AEs)^[2]。免疫检查点抑制剂相关肺炎 (checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP) 是一种较为少见却极易威胁生命的 ir AEs, 以呼吸困难、气促、咳嗽为主要表现, 常易被误诊为肺部感染而延误诊治^[3]。笔者采用中医辨治联合激素治疗 1 例晚期非小细胞肺癌经阿替利珠单抗联合化学治疗后继发免疫性肺炎, 取得显著疗效, 现报告如下。

病例简介 患者男, 56 岁, 因“右肩疼痛 11 月余, 喘憋 1 周”于 2022 年 10 月 24 日入院。2021 年 11 月患者因右肩疼痛查胸部 CT、支气管镜下活检等检查诊断为右肺上叶肺腺癌 IV B 期, 2022 年 2~3 月患者于中国医学科学院肿瘤医院行培美曲塞 900 mg d1+ 卡铂 600 mg d1 (AC 方案) 化疗联合贝伐珠单抗 500 mg d1 靶向治疗 2 周期。2022 年 3 月 24 日复查脑 MRI 示: 右侧额叶结节 (0.8 cm × 0.7 cm) 同前, 倾向转移。2022 年 4 月 6 日—8 月 3 日 AC 方案化疗 + 贝伐珠单抗 500 mg d1 靶向治疗 + 阿替利珠单抗 1 200 mg d1 静脉滴注, q21 d 免疫治疗 3 个周期后, 去卡铂继续治疗 2 个周期, 疗效评价肿瘤进展。2022 年 9 月行白蛋白紫杉醇 200 mg d1、d 8, q21 d 化疗 1 个周期后出现骨髓抑制 (白细胞减少) 而中止化疗。患者 2022 年 10 月 17 日出

现喘憋、气短伴发热, 就诊于当地医院, 诊断为肺部感染, 予厄他培南抗感染治疗, 症状未见明显改善。为求进一步诊治, 就诊于中国中医科学院广安门医院。入院症见: 喘憋气短, 稍事活动即加重, 偶尔干咳, 胸口疼痛, 右侧腰部、髂旁、下肢酸痛, 乏力, 纳差, 眠可, 大便 2~3 日一行, 量少质可, 舌暗红, 苔白腻, 脉沉细。查体阳性体征: 面色萎黄, 双肺呼吸音粗, 可闻及大量湿性啰音、哮鸣音。入院检查: 心率 99 次/分, 氧分压 50.1 mmHg, 二氧化碳分压 22.4 mmHg, 血氧饱和度 86.0%, 白细胞 $6.53 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率 83.6%, 红细胞 $4.05 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 102.0 g/L, C 反应蛋白 108.98 mg/L, 糖类抗原 CA15-3 1 005 U/mL, 癌胚抗原 464 ng/mL, 糖类抗原 CA125 4 465 U/mL, 糖类抗原 CA19-9 710 U/mL, 糖类抗原 CA72-4 42.4 U/mL, 细胞角蛋白 19 片段测定 29.6 ng/mL, 神经元特异性烯醇化酶测定 22.8 ng/mL, 糖类抗原 CA242 657.61 U/mL; 胸部 CT:(1) 右肺癌 (100 mm × 74 mm) 并纵隔淋巴结转移, 双肺转移, (2) 双侧胸腔积液, (3) 双肺弥漫性磨玻璃影 > 75% (图 1); 腹部 CT:(1) 腹膜后多发淋巴结转移, (2) 腰 5 骨转移伴周围软组织转移; 卡氏功能状态评分 (Karnofsky Performance Status, KPS): 50 分, 气短指数 Borg 评分: 10 分。

诊治经过 西医诊断:(1) CIP3 级 I 型呼吸衰竭;(2) 右肺上叶腺癌 T4N3M1c IV B 期: 双肺转移, 纵膈、腹膜后淋巴结转移, 脑转移, 骨转移;(3) 肺部感染。中医诊断: 肺癰合并癌病, 肺肾两虚 痰瘀互结证。中医治以补肺益肾、化痰散瘀, 方用补肺汤合都气丸加减: 黄芪 30 g 太子参 15 g 醋五味子 6 g 熟地黄 20 g 酒萸肉 20 g 山药 15 g 牡丹皮 15 g 泽泻 6 g 茯苓 15 g 麸炒白术 15 g 川贝粉 6 g 当归 15 g 赤芍 15 g 红景天 15 g 鹿角胶 6 g 何首乌 15 g, 4 剂, 浓煎 100 mL, 早晚分服。西医治予甲泼尼龙琥珀酸钠 (40 mg/支, 国药集团容生制药有限

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81673797)

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 (北京 100053);

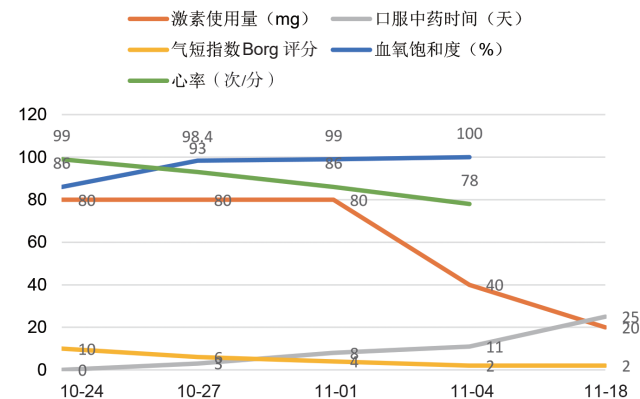
2. 北京中医药大学研究生院 (北京 100029)

通讯作者: 郭秀伟, Tel: 010-88001388, E-mail: guo-xiu-wei@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230908.155

公司) 80 mg/次, 每日 1 次静脉滴注抗炎, 头孢哌酮钠舒巴坦钠 (1.5 g/支, 辉瑞制药有限公司) 3 g/次, 每 8 h 1 次静脉滴注控制感染, 文丘里面罩吸氧及止咳化痰平喘等对症治疗。治疗 3 天后心率 93 次/分, 气短指数 Borg 评分: 6 分, 复查血气: 氧分压 124.0 mmHg, 二氧化碳分压 31.7 mmHg, 血氧饱和度 98.4%, 患者自觉喘憋症状较前减轻, 胸口疼痛减轻, 乏力改善, 纳食稍差, 大便干, 2~3 日一行, 排便不畅, 舌暗红, 苔白腻, 脉沉细。前方加炒山楂 10 g 鸡内金 10 g 火麻仁 15 g 薏苡仁 30 g, 7 剂, 浓煎 100 mL, 早晚分服。激素甲泼尼龙琥珀酸钠调整用量为 60 mg, 每日 1 次静滴。11 月 1 日心率 86 次/分, 气短指数 Borg 评分: 4 分, 血氧饱和度 99%, 复查胸部 CT: 原双肺弥漫性改变、磨玻璃影较前吸收 (图 1), 左侧胸腔积液较前吸收, 白细胞 $10.05 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率 79.9%, C 反应蛋白 18.12 mg/L, 直接涂片革兰染色镜检未见细菌。患者喘憋症状基本消失, 动则气喘, 胸口疼痛明显减轻, 纳食改善, 大便 1~2 日一行, 质可, 舌暗红, 苔白微腻, 脉沉细, KPS 评分: 70 分。11 月 4 日出院, 心率 78 次/分, 气短指数 Borg 评分: 2 分, 血氧饱和度 100%, 出院后改用口服醋酸泼尼松片 40 mg/次, 每日 1 次, 继服上方 14 剂; 2 周后门诊

复查胸部 CT 病变较前明显吸收, 气短指数 Borg 评分: 2 分, 故将口服激素减量至 20 mg 服用 2 周后继续减量至 10 mg, 直到口服激素 6 周后停药, 病情、治疗变化如图 2。1 月后电话随访, 患者出院后未再进行化疗及免疫治疗, 其症状平稳, 免疫性肺炎未



注: 由于 11 月 18 日患者门诊复诊, 故心率和血氧饱和度值缺失

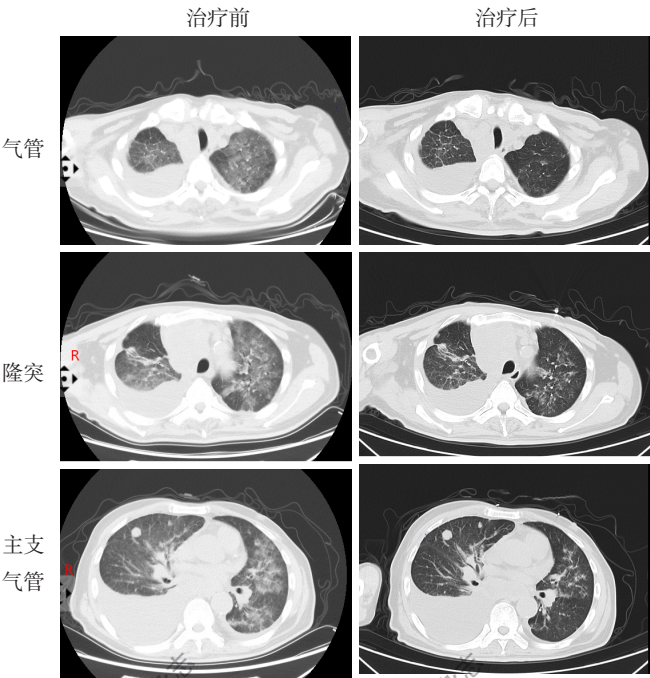
图 2 病情、治疗变化曲线图

见复发。

讨 论 CIP 是一种由 ICIs 诱导 T 淋巴细胞异常激活, 非特异性地攻击肺组织而引起的自身免疫性肺间质病, 多发生在 ICIs 治疗开始后的 2~6 个月^[4]。PD-1/PD-L1 抑制剂是临床应用最广泛的 ICIs, 与其相关的 CIP 发生率约为 4%, 3~4 级 CIP 发生率约 1.5%, 在 ir AEs 相关死亡中占比 79%。病理类型为鳞癌、既往肺部疾病史 (如哮喘、气胸)、既往胸部放疗史和联合化疗史、高龄 (年龄 ≥ 70 岁)、使用 PD-1 抑制剂可能为 CIP 的危险因素^[5]。

CIP 患者多表现进行性呼吸困难、咳嗽、发热、胸痛等非典型症状, 肺部可闻及湿啰音, 缺乏特异性体征。CIP 的影像学表现多种多样, 包括磨玻璃影、气腔实变影、网格影、小叶中心结节、小叶间隔增厚和蜂窝影等。通过支气管镜或外科手术进行的肺活检可以显示肺损伤的形式 (如弥漫性肺泡损伤、机化性肺炎), 然而组织病理学表现也不具特异性, 不足以证实 CIP 诊断^[6], 故诊断 CIP 需排除肺部感染、肿瘤进展等因素。结合影像学和组织病理学, 现已报道的 CIP 分型有急性间质性肺炎 (弥漫性肺泡损伤)、亚急性间质性肺炎 (包括机化性肺炎和超敏性肺炎)、慢性间质性肺炎 (包括非特异性间质性肺炎), 以弥漫性磨玻璃影和 (或) 实变为影像学表现特征的机化性肺炎最为常见^[4]。

本例患者胸部 CT 见: 双肺广泛弥漫性磨玻璃影, 需考虑如下可能: (1) 与治疗相关的弥漫性肺损伤; (2) 特殊感染; (3) 肺内出血; (4) 不典型肺水肿。



注: 治疗前可见右肺上叶癌, 双肺弥漫性磨玻璃高密度影, 左肺病灶更明显; 与治疗前相比, 中药联合激素治疗后弥漫性磨玻璃高密度影大部分已消散

图 1 胸部 CT 检查图像

患者就诊时病情较重、病势较急,身体状况不能支持肺穿刺活检及等待痰培养结果。结合患者既往应用阿替利珠单抗免疫治疗 5 周期、外院就诊应用抗生素治疗无效经历及白细胞、C 反应蛋白等血项指标,考虑 CIP 3 级诊断成立。因此予糖皮质激素甲泼尼龙抗炎,促进病变的吸收,同时予头孢哌酮钠舒巴坦钠控制感染。多数 CIP 患者激素治疗预后良好,但研究表明接受 PD-1 治疗的肺癌患者中,肺内新发磨玻璃影的患者预后较差、易复发^[7],可能与肿瘤进展、激素不敏感或激素治疗继发感染相关。一项国内观察性队列研究显示激素的中位治疗疗程为 49 天,8.14% 的 CIP 患者出现激素撤药后复发^[8]。本例患者经中药配合激素治疗疗效显著,激素撤药后未见患者病情复发。中医药在免疫调节过程中具有重要作用,部分研究已证实中药联合免疫治疗药物可减毒增效、降低 ir AEs 发生率^[9],可预防并治疗 ir AEs。据中医学理论,糖皮质激素属于助阳生热之品,耗气伤阴,久用可致肾虚、血瘀^[10]。中医药联合糖皮质激素治疗 CIP,可充分发挥调节免疫的优势,减轻激素治疗引发的不良反应。

CIP 可归属于中医学“肺痹”范畴,应用 ICIs 类阳热之品,耗伤肺阴、肺气,致肺内小络脉不通而蕴生痰、瘀,脉络阻滞而见弥漫性肺损伤^[11]。本例患者肺癌发现时已处于晚期阶段,久病及肾,加之多周期化疗联合靶向、免疫治疗,“药毒”积聚于骨髓而出现骨髓抑制,更说明其兼有肾虚的病机。肺气亏虚,子盗母气,脾气虚无力运化水谷精微,而见乏力、食欲减退。肺气阴不足,宣降失司,肾虚不能纳气,患者出现喘憋进行性加重、干咳。因此补益肺气、化痰降逆予以补肺汤加减,重用黄芪、太子参,补气健脾、生津润肺,加用炒白术健脾益气,取“脾为肺母,虚则补其母”之意,五味子收敛肺气,以川贝母替代紫菀、桑白皮更增润肺化痰之功。肾气乃肾精所化,肾气虚不能纳气当滋补肾精,合用都气丸固肾水、敛肺气,金水相生,加用鹿角胶、何首乌以补肝肾、益精髓,防糖皮质激素的应用损伤肾精、骨髓。患者红细胞、血红蛋白减少,表现出面色萎黄的血虚表现,加用当归、赤芍补血活血,与黄芪合用取当归补血汤之意,益气生血。2 诊患者仍有纳食稍差、排便不畅、舌苔偏腻等脾胃失和的表现,脾胃共居中焦,脾主升而胃主降,统领一身之气机升降。在治疗时除了运用健脾益气的药物外,还需注意使用助脾运化的药物^[12],健脾不在补而贵在运,故加用炒山楂、鸡内金消食和胃、消中有补,薏苡仁健脾利湿,火麻仁润

肠通便。经中药联合激素治疗 1 周后,患者喘憋症状减轻,双肺广泛磨玻璃影较前吸收约 30%~40%,既往文献报道 2 级 CIP 单纯应用糖皮质激素治疗 2 周后方见双肺病变吸收、症状改善^[13]。配合中药治疗中,患者肺内弥漫性病变在治疗 1 周后明显吸收,激素用量逐渐减量最终撤药,肺弥漫性改变、磨玻璃影逐渐消散,CIP 未见复发。

综上,该患者经胸部 CT 发现双肺弥漫性磨玻璃影,结合既往用药史、血项指标及单纯抗菌治疗无效史,排除肿瘤进展、放射性肺炎等其他疾病,考虑为 CIP,应用糖皮质激素及舒张气道等对症治疗的基础上加用中药辨证施治,患者症状改善明显、未见复发,证明中西医结合治疗有效。本文总结 CIP 患者中西医结合治疗过程,探究该病的中医病机,为临床该病的治疗提供思路。CIP 属中医学“肺痹”范畴,诊治时需抓住肺肾两虚病机之本,不忘运达中州、活血化痰,重在培土生金、金水相生,发挥中西医结合诊疗的优势。

利益冲突: 本文各作者间不存在利益冲突,不存在与本稿件相关的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Cho BC, Abreu DR, Hussein M, et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (6): 781-92.
- [2] Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (18): 2092-2099.
- [3] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (7): 709-717.
- [4] Imran S, Golden A, Feinstein M, et al. Immune check-point inhibitor-related pneumonitis: acute lung injury with rapid progression and organising pneumonia with less severe clinical disease [J]. *Histopathology*, 2022, 81 (6): 724-731.
- [5] Sun X, Roudi R, Dai T, et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1

inhibitors for non-small cell lung cancer: A PRISMA systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 558.

[6] Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: A position paper from the Fleischner Society [J]. Chest, 2021, 159 (3): 1107–1125.

[7] Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (1): 250–255.

[8] Shi Y, Fang J, Zhou C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related adverse events in lung cancer: Real-world incidence and management practices of 1 905 patients in China [J]. Thorac Cancer, 2022, 13 (3): 412–422.

[9] 陈浪. 免疫检查点抑制剂联合中药治疗 54 例晚期恶性肿瘤不良反应的临床观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.

[10] 温成平, 谢志军. 激素不同使用阶段的中医证候诊断和治疗指南 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (9): 4536–4540.

[11] 陈晨, 贾立群, 姜彦妮, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎发病及治疗的中医思考 [J]. 中国中医急症, 2022, 31 (3): 425–428, 432.

[12] 丁彩霞, 盛蕾. “运脾法”探析 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28 (6): 1025–1026.

[13] 陈子谓, 廖槐, 匡煜坤, 等. 帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎一例及诊治分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20 (9): 661–664.

(收稿: 2023-06-13 在线: 2023-11-01)

责任编辑: 赵芳芳

《中国中西医结合杂志》第九届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 雷燕

顾问 王永炎 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之 黄璐琦
曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王舒 毛威
卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍 吕志平 朱立国 朱兵
朱明军 危北海 刘瓦利 刘龙涛 刘平 刘良 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会
安冬青 阮新民 孙汉董 孙燕 阳晓 花宝金 苏励 李大金 李军祥 李国栋 李国勤
李恩 李焕荣 杨任民 杨宇飞 连方 吴大嵘 吴万垠 吴正治 吴泰相 吴根诚 吴烈
张大钊 张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张敏州 张敏建 陆付耳
陈士林 陈士奎 陈小野 陈立典 林志彬 林谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 郑国庆
赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 段金廛 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 夏城东
栗原博(日本) 徐凤芹 徐浩 凌昌全 高瑞兰 郭军 郭姣 郭艳 郭赛珊 唐旭东
黄光英 梅之南 崔红 麻柔 梁春 梁挺雄 梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩
谢明村 谢恬 蔡定芳 蔡晶 裴正学 廖福龙 衡先培 魏玮 Ye-meng CHEN (意大利)
Yung-chi CHENG (美国) Jia-lang HE (美国) Yong-ming LI (美国) Sheng-xing MA (美国)
Qun-hao ZHANG (美国) Joseph ZHOU (美国) Mian-sheng ZHU (法国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhc/zxyjhc/ch/index.aspx>)