

信迪利单抗药物不良反应及文献分析

庄大洁¹, 吴立平^{2*} (1. 凉山彝族自治州第一人民医院呼吸与危重症医学科, 西昌 615000; 2. 潍坊市人民医院呼吸与危重症医学科, 潍坊 261041)

摘要 目的: 分析信迪利单抗发生药品不良反应(ADR)的情况和临床特征, 为临床安全用药提供参考。方法: 对中国知网、万方、维普、PubMed数据库中关于信迪利单抗相关不良反应的个案进行整理和分析。结果: 共获得信迪利单抗相关的文献23篇, 总计23例, 其中60~69岁的患者发生ADR的人数最多(34.78%), ADR的高发时间段为用药后的1~30 d(39.13%), 最常累及的是内分泌系统(16.22%), 其次是消化系统(13.51%), 大多数患者经积极治疗后可好转, 少数患者因各种并发症而死亡。结论: 临床在使用信迪利单抗时应加强对患者的监测, 避免不良反应的发生, 增加用药安全性。

关键词: 信迪利单抗; 文献分析; 药品不良反应; 心肌损害; 糖尿病

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)01-0102-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.012

Adverse Drug Reactions and Literature Analysis of Sintilimab

Zhuang Dajie¹, Wu Liping^{2*} (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China)

Abstract Objective: To analyze the occurrence and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by Sintilimab, and provide reference for clinical safe medication. **Methods:** The cases of ADRs induced by Sintilimab which were collected from CNKI, Wanfang, VIP database and PubMed were summarized and analyzed. **Results:** A total of 23 literatures related to Sintilimab were obtained, with a total of 23 cases. Patients aged 60-69 years had the most ADR (34.78%), and the high incidence period of ADR is 1-30 days after medication (39.13%), the endocrine system was most commonly involved (16.22%), followed by digestive system (13.51%). The most of patients could get better after active treatment, a small number of patients died from various complications of the disease. **Conclusion:** Clinical use of Sintilimab should strengthen the monitoring of ADR detection, in order to avoid the occurrence of adverse reactions and increase drug safety.

Keywords: sintilimab; literature analysis; adverse drug reaction; myocardial injury; diabetes

信迪利单抗(Sintilimab)于2018年12月正式在我国批准上市, 是一种人类免疫球蛋白G4(IgG4)单克隆抗体, 它可以抑制程序性死亡受体-1(PD-1)与其抗体的结合, 增强T细胞抗肿瘤作用。信迪利单抗显示出较高的PD-1结合率和特

异性, 在人体中单次静脉输注信迪利单抗后PD-1结合率超过95%并可持续4周^[1]。信迪利单抗最早被批准上市用于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^[2], 当前其在各种实体瘤中显示出良好的抗肿瘤作用, 如肺癌、食管癌、

肝癌和黑色素瘤等^[3-4]。因在我国上市时间短，对其药品不良反应（Adverse Drug Reactions, ADR）较少了解。本文就信迪利单抗导致的不良反应相关个案文献进行分析，归纳总结信迪利单抗ADR的发生情况和临床特征，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

设定关键词为“信迪利单抗”“个案”“不良反应”等，在中国知网、维普数据库、万方数据库中检索，以“Sintilimab”“Adverse”“Case”等为关键词检索PubMed数据库，检索的截止时间为2022年1月15日。剔除患者信息及治疗过程不完整、非个案、重复的文献，最终筛选出23篇文献，

包括10篇^[5-14]中文文献，13篇^[15-27]英文文献。

1.2 方法

由2名研究员分别对筛选出的文献进行文献数据分析，建立Excel表格，记录患者的性别、年龄、原发病、既往史、信迪利单抗用药方法以及ADR相关的临床表现、辅助检查、治疗过程和转归等信息，最终对获得的信息进行分析。

2 结果

2.1 患者的性别与年龄分布

23例患者中，包括6例（26.09%）女性，17例（73.91%）男性，年龄为32~87岁，其中一位患者具体年龄不详，见表1。

表1 患者的性别与年龄分布

年龄 / 岁	女性 / 例	男性 / 例	合计 / 例	占比 / %
30-39	1	2	3	13.04
40-49	1	1	2	8.70
50-59	1	6	7	30.43
60-69	2	6	8	34.78
70-79	0	1	1	4.35
≥ 80	1	0	1	4.35
不详	0	1	1	4.35
合计	6	17	23	100

2.2 患者的原发病与信迪利单抗用法用量

患者的原发疾病中，有10例肺癌（43.48%），3例淋巴瘤（13.04%），2例肝癌（8.70%），2例胸腺瘤（8.70%），食管癌、结肠癌、脊索瘤、卵巢癌、腮腺癌和口腔癌各1例。其中17例患者给药剂量为200 mg · q3w，1例

患者用药剂量为3.5 mg · kg⁻¹ · q3w，5名患者具体用药量未提及。

2.3 ADR发生时间

ADR发生的时间长短不一，最短为用药1 h后，最长为用药后7个月，用药后1~30 d（39.13%）是ADR最常发生的时间段，见表2。

表2 ADR 发生时间

用药后发生时间 /d	例数	占比 /%
< 1	2	8.70
1-30	9	39.13
31-60	5	21.74
61-90	3	13.04
91-180	3	13.04
> 180	1	4.35
合计	23	100

2.4 ADR累及的系统/器官及临床表现

本研究中, 23例患者共发生ADR37次, 最常累及的系统是内分泌系统(16.22%), 其最

常见的临床表现是I型糖尿病。其次是消化系统(13.51%), 主要表现为肝损害, 见表3。

表3 ADR 累及的系统 / 器官及临床表现

累及系统 / 器官	例数	占比 /%	临床表现 (例数)
内分泌系统	6	16.22	I型糖尿病(3)、甲状腺功能减退(2)、甲状腺功能亢进(1)、桥本甲状腺炎(1)
消化系统	5	13.51	肝损伤(4)、结肠炎(1)、腹泻(1)、假性肠梗阻(1)
呼吸系统	4	10.81	肺间质纤维化(2)、结核性胸膜炎(1)、肺炎(1)
心血管系统	4	10.81	心肌炎(4)、低血压(1)、完全性右束支传导阻滞(1)、完全性房室传导阻滞(1)
肌肉骨骼系统	4	10.81	肌炎-重症肌无力重叠综合征(3)、筋膜炎(1)
神经系统	4	10.81	脑炎(2)、中枢性尿崩(1)、局灶性癫痫发作(1)、震颤(1)
全身性损害	4	10.81	发热(3)、细胞因子释放综合征(2)
皮肤及其附件	3	8.11	白癜风(1)、皮疹(1)、银屑病加重(1)
泌尿系统	2	5.41	急性肾衰竭(1)、膀胱炎/输尿管炎(1)
血液系统	1	2.70	血小板减少(1)

2.5 ADR的处理及转归

23例患者经停用信迪利单抗和(或)对症治疗后, 19例好转或治愈, 4例死亡。其中18例患者接受不同剂量的糖皮质激素治疗, 2例患者予以糖皮质激素联合托珠单抗治疗, 16例患者好转或痊

愈。1例白癜风患者因无不适继续行信迪利单抗治疗。4例死亡中, 1例患者在应用免疫检查点抑制剂过程中被诊为结核性渗出性胸膜炎, 停用免疫治疗后行抗结核治疗, 但因抗结核治疗不能耐受而停药, 最终因呼吸衰竭而死亡^[12]; 1例患者在信迪利

单抗治疗过程中出现了免疫检查点抑制剂相关性心肌炎、免疫检查点抑制剂相关肌炎,予以甲基强的松龙治疗过程中出现了腹部感染,患者拒绝进一步治疗而死亡^[15];1例患者在用药过程中出现了重度肝损伤,予以甲强龙治疗,肝功好转后再次恶化,最终死亡^[8];另1例患者发生了免疫检查点抑制剂相关糖尿病,血糖控制差,后因肿瘤进展导致的恶病质而死亡^[16]。

3 讨论

3.1 ADR与患者年龄和性别的关系

本研究中的23例患者中,男女比例为2.83:1,这可能与男性肺癌、淋巴瘤、肝癌的发病率较高相关。在年龄分布上,60~69岁患者发生ADR的比例最高(34.78%)。一项对245例非小细胞肺癌患者的研究比较了不同年龄阶段发生免疫相关不良反应的差异,结果表明,ADR的发生率在各年龄阶段无差异^[28]。因此,不论年龄大小,用药期间均应密切关注ADR的发生,对于60~69岁的患者尤其应该提高警惕。

3.2 ADR与发生时间的关系

本研究结果表明,ADR发生的最短时间为用药1 h后,最长为首次用药7个月后,39.17%的患者集中在1~30 d;其中心肌炎(4例)和肝损伤(3例)分别发生在用药后14~30 d、16~21 d,因此,在用药30 d内应重点监测循环系统和消化系统相关的ADR。

3.3 ADR累及系统及特征

3.3.1 内分泌系统

本研究纳入的病例中,ADR最常累及的是内分泌系统,其中又以I型糖尿病最常见。信迪利单抗是一种单克隆抗体,通过抑制PD-1与PD-L1、PD-L2结合进而激活T细胞活性,发挥抗肿瘤作用,但是正常组织中也存在PD-L1,信迪利单抗可与胰岛中 β 细胞上的PD-L1结合,激活T细胞对胰岛 β 细胞产生不可逆的破坏,导致I型糖尿病的发生^[29]。尽管信迪利单抗的II期临床试验中高血糖罕见^[30],但这种I型糖尿病任何年龄皆可发病、可以发生在既往没有糖尿病及糖尿病家族史、可在短时间内发生糖尿病酮症酸中毒,严重者可危及患者生命,应引起重视。

本研究纳入的1例患者经积极补液、胰岛素治疗后血糖控制良好,后期继续应用信迪利单抗治

疗未影响疗效^[17]。1例患者经治疗使症状、血糖稳定后再次使用信迪利单抗,结果导致爆发性I型糖尿病,后换用PD-L1抑制剂量伐利尤单抗治疗,过程顺利^[16]。综上,控制血糖是治疗免疫相关性糖尿病的基础,后期是否能继续用药需要结合患者的具体情况综合考虑。一项PD-1抑制剂导致I型糖尿病的回溯性分析结果显示,糖尿病相关的自身抗体在基线时的存在是患者发生PD-1抑制剂诱导的I型糖尿病的危险因素^[31],这表明,在用药前应常规检测患者的糖尿病相关自身抗体和胰岛功能,在治疗中严密监测血糖,对于有发生糖尿病的高危人群应重点关注,减少糖尿病导致的死亡风险。免疫检查点抑制剂相关糖尿病按照空腹血糖水平及临床症状可分为4级,1级: $<8.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;2级: $8.9 \sim 13.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;3级: $13.9 \sim 27.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,需要住院治疗;4级: $>27.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,危及生命。对于2级及2级以上的患者需停用免疫检查点抑制剂至血糖控制平稳后继续治疗,胰岛素是免疫检查点抑制剂相关糖尿病最主要的治疗手段,治疗期间应严密监测血糖,并对患者的饮食、生活方式进行宣教^[32]。

3.3.2 消化系统

信迪利单抗累及消化系统可以表现为肝损伤、结肠炎、腹泻和假性肠梗阻。信迪利单抗导致的肝损伤早期可表现为恶心、呕吐、乏力、皮肤黄染,辅助检查示谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,可伴有胆红素升高。按照患者肝功水平可将免疫检查点抑制剂相关肝损害分为4级,3~4级需永久停药,1级不需停药,2级患者在肝功好转后可继续应用免疫检查点抑制剂治疗^[33]。一项研究对免疫治疗对肝损伤患者进行了研究,肝活检仍是诊断免疫相关性肝炎的金标准,可以对肝损伤的严重程度、肝炎的组织类型进行评估,以指导糖皮质激素的选择。同时,在使用糖皮质激素之前,肝炎病毒检查及排除其他原因导致的肝损伤是必要的。在大剂量激素治疗后效果差的患者可以考虑加用其他的免疫抑制^[34]。

3.3.3 心血管系统

本项研究中,信迪利单抗导致的心肌损害包括心肌炎、低血压和心律失常,其中心肌炎最常见,可出现在用药2周到1个月,这与既往研究报告的17~65 d相符^[35]。一项研究表明,免疫检查点

抑制剂 (ICIs) 导致的免疫相关性心肌炎发生率为 0.39%, 但与ICIs相关的心肌炎死亡率可达50%^[36]。4例患者均有不同程度的心肌酶谱增高, 这表明, 在用药期间应密切检测患者的心肌酶谱。同时, 心电图、心脏影像学检查也是必要的, 按照患者的病情严重程度, 可将心肌炎分为亚临床心肌损伤、轻症型心肌炎和重症型心肌炎。一旦发现心肌损伤, 必须立即停用信迪利单抗, 除了亚临床心肌损伤外均需卧床休息, 并按分型予以激素治疗, 早期、足量的激素应用可改善患者的预后。对于不稳定的亚临床心肌损伤应予以口服1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹泼尼松治疗, 轻症心肌炎应静脉予以甲基强的松龙1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗, 重症患者予以激素冲击治疗, 激素均根据患者的病情逐渐减量。若激素治疗后病情反复, 可增加激素量或联用免疫抑制剂治疗^[37-38]。

3.3.4 肌肉骨骼系统

信迪利单抗导致的肌肉系统损害少见, 本研究中有3例患者发生了肌炎-重症肌无力重叠综合征。值得注意的是, 3例患者均伴有心肌炎的发生, 日本的一项大型研究对接受纳武利尤单抗的患者进行回顾性研究^[39], 结果12例患者发生重症肌无力, 其中3例同时并发心肌炎, 其发生的机制尚不明确, 有研究者提出肿瘤组织和均为横纹肌构成的心肌和骨骼肌之间存在交叉抗原, 导致T细胞在抗肿瘤的同时对心肌和骨骼肌产生了损害^[40]。肌肉系统损害可依据患者的临床表现、抗乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab) 或抗肌肉特异性激酶抗体的检测做出诊断。一旦诊断明确, 应立即给予大剂量激素治疗, 可同时予以免疫球蛋白及生物制剂治疗^[41]。细胞因子释放综合征、急性肾衰竭、脑炎和癫痫发作不常见, 但致死率高, 临床中应引起重视。

综上所述, 信迪利单抗可导致全身多系统/器官发生ADR, 其中罕见的、严重的ADR时有报道, 但经过适当的对症治疗很多症状可以好转。在临床工作中, 提醒医生在用药前应对患者可能发生ADR的系统进行排查、监测, 在用药过程中应密切监测患者各项指标, 及时发现ADR并及时予以停药和治疗。本研究纳入的样本量少, 后期将继续关注信迪利单抗导致的ADR相关文献进行分析。

参考文献:

- [1] Wang J, Fei K, Jing H, et al. Durable Blockade of PD-1 Signaling Links Preclinical Efficacy of Sintilimab to its Clinical Benefit[J]. *mAbs*, 2019, 11 (8): 1443-1451.
- [2] Innovent Biologics. China's NMPA Approves Innovent, SantiPD-1 Antibody Tyvyt[®] (Sintilimab Injection) for Hodgkin's lymphoma[EB/OL]. (2018-12-27) [2022-01-28]. <http://innoventbio.com/en/#/news/123>.
- [3] Jang H, Zheng Y, Qian J, et al. Safety and Efficacy of Sintilimab Combined with Oxaliplatin/capecitabine as First-line Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic Gastric/gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in A Phase Ib Clinical Trial[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 760.
- [4] Gao S, Li N, Gao S, et al. Neoadjuvant PD-1 Inhibitor (Sintilimab) in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (5): 816-826.
- [5] 张超, 陶莹, 胡佳丽, 等. 信迪利单抗注射液致白癜风1例[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38 (19): 2431-2432.
- [6] 王妍, 罗晓红, 杨玲, 等. 应用程序性死亡受体1抑制剂后高血糖症二例报道及文献复习[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (1): 87-90.
- [7] 王春晖, 李倩雯, 吴薇, 等. 信迪利单抗致免疫相关性肝炎[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22 (10): 595-596.
- [8] 刘戴维, 樊捷婷, 何晓华, 等. 信迪利单抗治疗非小细胞肺癌致重度肝损伤一例[J]. *中华肿瘤志*, 2021, 43 (12): 1325-1326.
- [9] 王玉, 郭芬, 毕兰青, 等. 信迪利单抗致1例多系统免疫相关不良事件[J]. *药学与临床研究*, 2021, 29 (6): 462-463.
- [10] 安胜男, 任文静, 付桂英. 临床药师对2例肿瘤患者使用PD-1抗体制剂致不良反应的分析和思考[J]. *实用药物与临床*, 2020, 23 (7): 637-640.
- [11] 陈华林, 刘美莲, 罗怡平, 等. 吡非尼酮治疗PD-1抑制剂信迪利单抗相关免疫性肺炎1例[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27 (7): 601-604.
- [12] 刘娣, 龚俊, 廖正凯, 等. 信迪利单抗治疗非小细胞肺癌致结核病1例报道[J]. *中国医药导报*, 2021, 18 (23): 189-192.
- [13] 张关敏, 宋楠, 高敏, 等. 信迪利单抗致免疫相关神

- 经系统不良反应的药学监护[J]. 医药导报, 2020, 39 (12): 1700-1703.
- [14] 戎佩佩. 信迪利单抗用于胸腺瘤致免疫性心肌炎的病例分析[J]. 安徽医药, 2021, 25 (6): 1239-1241.
- [15] Chen Y, Jia Y, Liu Q, et al. Myocarditis Related to Immune Checkpoint Inhibitors Treatment: Two Case Reports and Literature Review[J]. *Ann Palliat Med*, 2010 (7): 8512-8517.
- [16] Gao C, Xu J, Han C, et al. An Esophageal Cancer Case of Cytokine Release Syndrome with Multiple-organ Injury induced by an Anti-PD-1 Drug: A Case Report[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (4): 2393-2399.
- [17] Tu L, Ye Y, Tang X, et al. Case Report: A Case of Sintilimab-Induced Cystitis/Ureteritis and Review of Sintilimab-Related Adverse Events[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757069.
- [18] Huang X, Yang M, Wang L, et al. Sintilimab Induced Diabetic Ketoacidosis in A Patient with Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Literature Review[J]. *Medicine*, 2021, 100 (19): e25795.
- [19] Wen L, Zou X, Chen Y, et al. Sintilimab-Induced Autoimmune Diabetes in a Patient With the Anti-tumor Effect of Partial Regression[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1-6.
- [20] Yu M, Liu L, Shi P, et al. Anti-PD-1 Treatment-induced Immediate Central Diabetes Insipidus: A Case Report[J]. *Immunother*, 2021, 13 (15): 1255-1260.
- [21] Hu J, Li Y, Chen X, et al. Pulmonary Fibrosis and Cytokine Release Syndrome after Hyperactivation with Sintilimab[J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2020, 45 (6): 1474-1477.
- [22] Li YH, Zhou Y, Liu YY, et al. Severe Immune-related Hyperthermia Followed by Immune-related Pneumonitis with PD-1 Inhibitor (sintilimab) in Small Cell Lung Cancer: A Case Report[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12 (11): 1780-1783.
- [23] Ning C, Zhang X, Yang X, et al. Fasciitis Induced by Sintilimab in a Patient with Recurrent Hepatocellular Carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 155: 296-298.
- [24] Kang K, Zheng K, Zhang Y. Paraneoplastic Encephalitis and Enteric Neuropathy Associated With Anti-Hu Antibody in a Patient Following Immune-checkpoint Inhibitor Therapy[J]. *J Immunother*, 2020, 43 (5): 165-168.
- [25] Xing Q, Zhang ZW, Lin QH, et al. Myositis-myasthenia Gravis Overlap Syndrome Complicated with Myasthenia Crisis and Myocarditis Associated with Anti-programmed Cell Death-1 (sintilimab) Therapy for Lung Adenocarcinoma[J]. *Annals Transl Med*, 2020, 8 (5): 250.
- [26] Sui CL, Lin XF, He L, et al. Dermoscopic Features of Acutely Exacerbated Plaque Psoriasis Induced by Anti-programmed Death-1 for Lung Cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (17): 2123-2125.
- [27] Yang ZX, Chen X, Tang SQ, et al. Sintilimab-Induced Myocarditis Overlapping Myositis in a Patient With Metastatic Thymoma: A Case Report[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 1-4.
- [28] Morgan, Lichtenstein, Ryan, et al. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (3): 547-552.
- [29] Keir ME. Tissue Expression of PD-L1 Mediates Peripheral T Cell Tolerance[J]. *J Exp Med*, 2006, 203 (4): 883-895.
- [30] Pys A, Phs C, Pys D, et al. Safety and Activity of Sintilimab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (ORIENT-1): A Multicentre, Single-arm, Phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (1): e12-e19.
- [31] Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (9): 3144-3154.
- [32] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识 (2020) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (1): 1-16.
- [33] 李玥, 王汉萍, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关消化系统不良反应的临床诊治建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22 (10): 661-665.
- [34] Martin E, Michot J, Papouin B, et al. Characterization of Liver Injury Induced by Cancer Immunotherapy Using Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Hepatol*, 2018, 68

- (6) : 1181-1190.
- [35] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (12) : 1579-1589.
- [36] Postow MA, Sidlow R, MD Hellmann. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378 (2) : 158-168.
- [37] 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识 (2020 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47 (20) : 1027-1038.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (18) : 1749-1755.
- [41] Xing Q, Zhang ZW, Lin QH, et al. Myositis-myasthenia Gravis Overlap Syndrome Complicated with Myasthenia Crisis and mMyocarditis Associated with Anti-programmed Cell Death-1 (sintilimab) Therapy for Lung Adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (5) : 250.

(收稿日期 2022年2月7日 编辑 李亚徽)