·点石成金·

替雷利珠单抗致肺腺癌患者发生抗体阴性的自身免疫性脑炎*

孙　哲[1]，李文新[1,2△]

1. 内蒙古医科大学内蒙古临床学院，内蒙古呼和浩特 010017；2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科，内蒙古呼和浩特 010017

关键词：非小细胞肺癌；　替雷利珠单抗；　免疫相关不良事件；　自身免疫性脑炎

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.002　　**中图法分类号**：R446；R734.2

文章编号：1673-4130(2025)11-1290-04　　**文献标志码**：B



点评专家 王佳谊



第一作者 孙　哲

替雷利珠单抗(Tislelizumab)是我国自主研发的人源化免疫球蛋白(Ig)G4 抗程序性死亡受体 1(PD-1)单克隆抗体，也是目前为数不多做过抗体 Fc 段改造的 PD-1 单抗类的免疫检查点抑制剂(ICIs)，于恶性肿瘤治疗领域应用广泛，其引起的抗体阴性的自身免疫性脑炎(ANAE)是一种发病率低、病死率高的神经系统并发症[1-3]。因其于临床上常呈隐匿性发作且误诊率高，往往错过最佳诊疗时机而致病情延误。本文报道 1 例替雷利珠单抗治疗肺腺癌致 ANAE 的罕见病例，并结合文献回顾，以期为临床肿瘤患者应用 ICIs 致免疫相关不良事件(irAEs)积累资料。

1　案例经过

患者，女，63 岁，于 2023 年 7 月 17 日确诊为左肺腺癌(cT1cN3M1c，Ⅳ B 期)，纵隔、肺门、左侧锁骨区上、左腋窝下淋巴结多发转移、右侧第 6 肋骨转移、右侧肾上腺转移，未见脑转移(图 1A～C)。免疫组化示非典型细胞对以下抗体阳性：细胞角蛋白(CAM5.2、AE1/AE3、CK7)、天冬氨酸蛋白酶 A(Napsin A)和细胞增殖相关核抗原(Ki-67)。对常见肿瘤用药相关 43 个基因进行检测(ALK、EGFR、KRAS、BRAF、ROS1、MET 等)，其中Ⅰ类变异为 KRAS：exon2：c.G35T：p.G12V，其余未见突变。程序性死亡配体 1(PD-L1)检测结果显示：肿瘤细胞阳性比例分数(TPS)80%，联合阳性分数(CPS)90%。患者既往体健，无吸烟史、饮酒史、家族史及自身免疫疾病史。自 2023 年 8—12 月该患者曾接受替雷利珠单抗(200 mg，每 3 周 1 次)免疫治疗 6 个周期，病程中前 4 个周期联合使用唑来膦酸，无明显不良反应。2023 年 11 月 4 日复查胸、腹部增强 CT 示靶病灶相较于基线水平均呈现缩小态势，根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)判定为部分缓解(PR)，见图 1E～G。

2023 年 12 月 19 日患者以“记忆力减退半个月余，加重 1 周”收入内蒙古自治区人民医院神经内科。神经系统查体：患者行动迟缓，自述周身不适，但难以确切表达具体症状，左下肢阵发性不自主震颤，神志清，精神软，四肢肌力 5 级，腱反射正常，双侧 Babinski 征阳性(+)，双侧 Chaddock 征(+)；汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分 17 分，肯定有焦虑，简易智能精神状态量表(MMSE)评分 13 分，已有认知功能损害；蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分 6 分，重度认知功能障碍。进一步行腰椎穿刺术以检测脑脊液，结果显示：颅内压 125 mmH_2O、白细胞计数 23×10^6/L(参考范围：0～8×10^6/L)、淋巴细胞 80%(参考范围：60%～70%)、单核细胞 20%(参考范围：30%～40%)、蛋白质 0.49 g/L(参考范围：0.15～0.45 g/L)、

*　**基金项目**：内蒙古自治区自然科学基金项目(2022MS08079)。

点评专家简介：王佳谊，教授，主任技师，博士生导师；上海交通大学医学院附属胸科医院检验科及输血科主任，上海市胸部肿瘤研究所基础医学研究中心主任，研究员，上海交通大学医学院协同创新团队负责人；获国家优青、上海市优秀学术带头人、上海市启明星、上海市卫生系统优秀青年、上海交通大学医学院“双百人”、上海市卫生系统“银蛇奖”二等奖；主持承担国家、省部级等科研项目 21 项；以第一/通信作者发表 SCI 论文 70 余篇(其中 IF>10 有 18 篇)，授权发明专利 5 项，转化 1 项；主要研究方向为肿瘤检验体系的构建和完善；担任中华医学会检验医学分会青年学组副组长、中国医师协会检验医师分会委员、中国抗癌协会青年理事、中华医学会检验医学分会青年教师科创联盟主席团成员、上海市医学会检验医学分会委员、上海市医师学会检验医师分会委员；担任《中华检验医学杂志》《国际检验医学杂志》《中国细胞生物学学报》编委，《Antioxid Redox Sign》编辑，以及《Hepatology》《Nucleic Acids Res》《EMBO J》等审稿人。

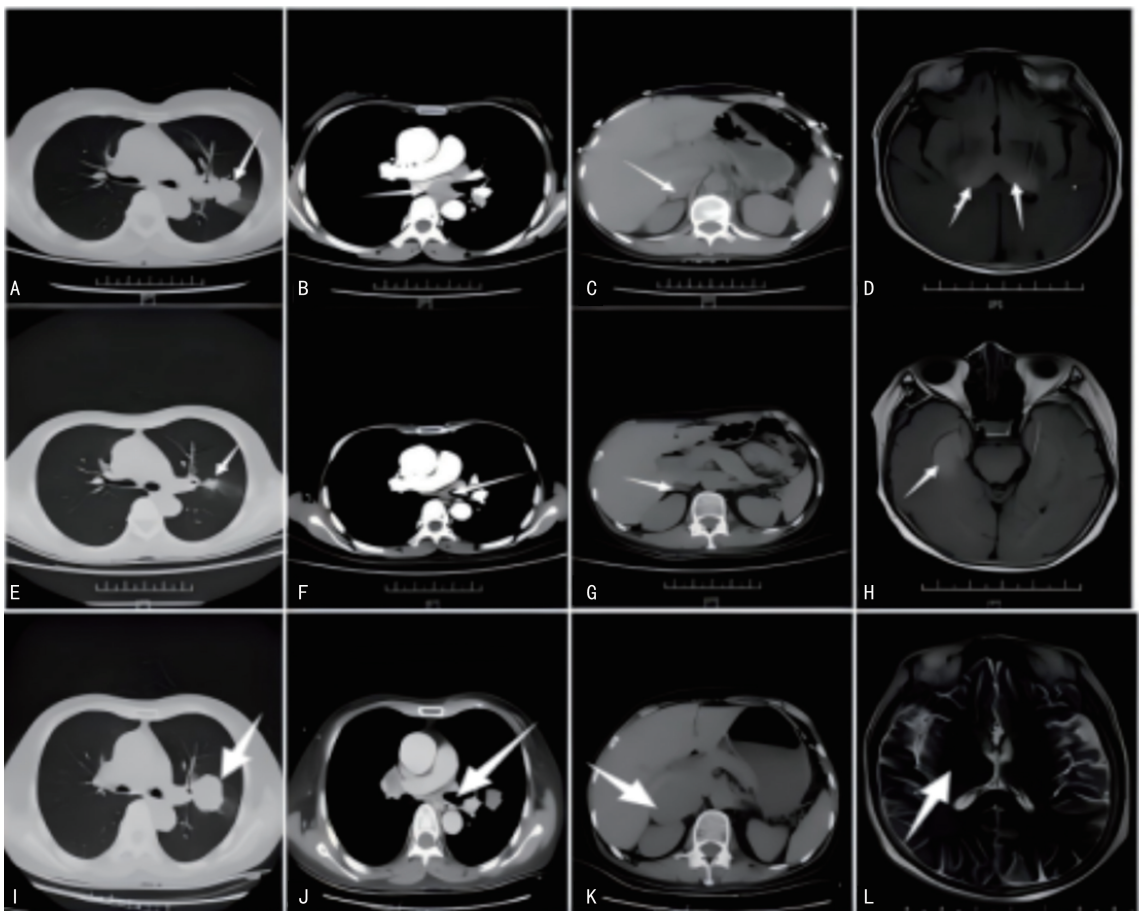
作者简介：孙哲，男，硕士研究生在读，主要从事肿瘤发生机制及治疗方面研究。　△　**通信作者**，E-mail：18547652069@163.com。

网络首发　http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250217.1552.002.html(2025-02-17)

IgM 3.66 mg/L(参考范围:0～1.30 mg/L),IgG 148.00 mg/L(参考范围:0～34.00 mg/L)。血浆乳酸水平正常、外周血炎症指标无明显异常、肌电图/诱发电位及经颅多普勒超声(TCD)检查均未见异常。12 月 23 日行头颅磁共振(MR)液体衰减反转恢复序列(FLAIR)成像,提示双侧丘脑、双侧海马区 FLAIR 高信号(图 1D～H)。由于病程中患者精神焦躁不安,不能配合进一步的头颅增强核磁等检查。根据 MIDNIGHTS 原则,免疫检查点抑制剂相关性脑炎、副肿瘤综合征、脱髓鞘及感染待除外,遂行自身免疫性脑炎谱 5(血清＋脑脊液)、副肿瘤神经综合征谱 2(血清＋脑脊液)、中枢神经系统脱髓鞘疾病谱 8(血清),结果均为阴性。病原微生物靶向测序监测(脑脊液),未检出病原微生物。寡克隆区带(血清＋脑脊液):血清白蛋白定量结果低于正常范围,脑脊液 IgG、IgM、IgA 定量结果均高于正常范围,脑脊液 IgG 24 h 合成率高于正常水平,脑脊液中检出属于鞘内合成的 IgG 寡克隆条带。

本例患者最后诊断为 ANAE,综合病情评估,建议对患者行丙种球蛋白(IVIg)联合类固醇药物的治疗方案,患者家属因经济因素考量,拒绝使用 IVIg,遂自 2023 年 12 月 24 日始,给予患者甲泼尼龙琥珀酸钠每日 500 mg 冲击治疗。用药后,患者相继出现精神兴奋状态,伴有睡眠障碍及空间定向功能异常表现,至 12 月 28 日将激素减量至 240 mg,12 月 31 日减量至 120 mg,并维持该剂量 4 d。经治疗后患者记忆力减退、行动迟缓等症状较前改善,于 2024 年 1 月 3 日出院。

后因患者始终处于焦虑状态,拒绝治疗。2024 年 7 月 22 日因其病情加重再次入院,头颅增强磁共振成像＋弥散加权成像(MRI＋DWI)结果显示:双侧丘脑斑片状 T2W1 高信号影,考虑缺血性改变(图 1L);胸、腹部增强 CT 示:靶病灶较 2023 年 11 月 4 日复查结果均显著增大(图 1I～K);同时右肺门、双侧腋下多发淋巴结,考虑转移(较前新出现),经评估后为疾病进展(PD);MoCA 评分为 4 分,提示重度认知功能障碍(较前加重),HAMA 评分为 20 分,提示可能有抑郁症(较前加重),MMSE 评分为 9 分,提示患者认知功能损害(较前加重)。后给予二线治疗方案(贝伐珠单抗 300 mg＋培美曲塞 400 mg＋洛铂 30 mg)治疗 2 个周期。10 月 18 日患者再次入院后一般状况差,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 4 分,不能耐受化疗,未能进行影像学复查。遂给予营养等对症支持治疗,并给予盐酸安罗替尼 8 mg(每天 1 次,连用 2 周,停 1 周)。通过院外随访,患者于 2024 年 11 月 2 日因突发呼吸困难死亡。



注:A～C 为基线水平时靶病灶影像;E～G 为接受 6 周期替雷利珠单抗免疫治疗后,左肺上叶尖后段原发灶、纵隔 7 区淋巴结、右侧肾上腺转移瘤较前大部缩小的影像;D～H 为双侧丘脑、双侧海马区 FLAIR 高信号;I～L 为 7 个月余未行专科后治疗疾病进展的影像。

图 1　患者病程中影像学变化

2　案例分析与讨论

本文中的 ANAE 是非小细胞肺癌患者应用 Tislelizumab 治疗后引起一种罕见且病死率高的并发症。通过对全球世界卫生组织数据库(VigiBase)的详细分析，发现在非感染性脑炎/脊髓炎中，抗 PD-1/PD-L1 较抗 CTLA-4 报道较多，联合治疗较单药报道较多[4]。ICIs 诱发中枢神经系统(CNS)损害的具体内在机制尚未明晰，有待进一步探索。

关于 ICIs 免疫介导的 ANAE，临床症状无特异性，患者可表现为精神行为异常、近期事物遗忘、认知异常、癫痫发作、头痛、运动障碍等。在此背景下，记忆障碍是指由于海马体功能障碍或工作记忆问题而无法形成新的、长期的记忆，涉及复杂的脑部结构及生理活动。然而，目前用于诊断 ANAE 的定义和标准却高度不一致。有研究认为，怀疑为该类疾病需满足以下几个基本条件：(1)亚急性发作(＜3 个月)，伴有记忆缺陷，精神状态改变或精神症状；(2)存在一种或多种新的局灶性 CNS 缺陷、不明原因的癫痫发作、脑脊液多细胞症或提示脑炎的 MRI 表现；(3)合理排除替代疾病(感染性脑病等)[5]。若满足上述条件则进一步通过血液学、影像学、脑脊液等检查进行亚型分析。脑脊液异常通常指脑脊液白细胞增多(＞5×10^6/L)，或脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症，或特异性寡克隆区带阳性、神经影像学及电生理学异常。典型的 MRI 表现为边缘系统 T2 或者 FLAIR 异常信号，单侧或者双侧，或者其他区域的 T2 或者 FLAIR 异常信号(除外非特异性白质改变和卒中)[6]。近年来，学界针对自身免疫性脑炎(AE)的研究报道多聚焦于在抗体阳性病例上，而 ANAE 受到关注较少且误诊率高[7]。

针对 ICIs 免疫介导 ANAE，目前没有独立的治疗策略。有研究提出，这类神经系统不良反应可根据严重程度进行分级，一般可分为 G1～G4 级，G1 级是指症状较轻，日常活动无影响，G2 级指新发中度或重度神经系统症状，G3～G4 级指呈现重度神经系统表征(自理能力受限且需要工具辅助)。其中，G1 级需暂停免疫治疗并严密监测；G2 级需停止免疫治疗；G3～G4 级患者必须停药并住院治疗。在培养/检测结果回报前可经验性应用抗病毒或抗菌药物，G2～G4 级静脉注射甲泼尼龙 1～2 mg/(kg·d)，症状消退后，在 4 周内逐渐减少类固醇剂量，若在 24 h 出现中重度或进展，强烈建议静脉注射甲泼尼龙 1 g/d(持续 3～5 d)＋IVIg(总剂量为 2 g/kg，按药品说明书分次给药)或血浆置换，若抗体阳性或 7～14 d 后疗效有限或未改善，则考虑利妥昔单抗[8]。ANAE 的预后取决于早期治疗的及时性。在 LARKIN 等[9]所进行的晚期黑色素瘤 ICIs 介导 AE 的 6 例小样本研究中，其中 5 例使用大剂量糖皮质激素冲击或联合 IVIg 治疗，最终 4 例在 5～21 d 内病情缓解。

有研究显示，irAEs 可能是应用 ICIs 持久疗效的预测因素，换言之，在 ICIs 治疗早期达到完全缓解(CR)或 PR 的患者中，如果没有出现 irAEs，无进展生存期(PFS)也将缩短[10]。因此，关于 ICIs 复用的可行性研究至关重要。一项基于 VigiBase 数据库的大型队列研究结果提示，ICIs 的复用与相同 irAEs 的复发有关，当第 1 次出现 irAEs 停止 ICIs 治疗后再次接受相同的 ICIs 治疗，相同的 irAEs 复发率达 25.0%～33.3%，4.4%的患者出现不同的 irAEs，而心肌炎和神经相关 irAEs 被认为是最危及生命的初始 irAEs，但复发率并不高，19 例神经性 irAEs 患者中仅有 3 例复发[11]。总之，对于发生 irAEs 而停止 ICIs 治疗后 PD 的肿瘤患者是否再次给予 ICIs 仍需在前瞻性临床试验中进一步探究。本例患者应用替雷利珠单抗单药免疫治疗 6 周期后，病情评估达到 PR，但不久出现 ICIs 相关 ANAE，属于 G3 级，给予大剂量糖皮质激素冲击治疗后，症状缓解，经过综合评估后停用替雷利珠单抗，后 7 个月未行任何肿瘤专科治疗致 PD，最终死亡。

有研究发现，神经相关不良反应与总病死率的增加可能无关，而低龄、黑色素瘤、既往化疗和手术切除史、应用 CTLA-4 或联合应用 ICIs 是其发生的潜在预测因素[12]。针对 AE，也有小样本研究提示血清神经丝轻链蛋白(NfL)分析可能有助于诊断和预后[13]，但上述结论均需进一步的随机前瞻性研究加以验证。在未来，随着 ICIs 适用谱系逐渐扩大，irAEs 在现实世界中发病率很有可能增长，因此对于疑似 ICIs 致 ANAE 的患者均应完善相关检查并协同神经内科医师治疗建立多学科诊疗模式。

【案例点评】

本案例描述了 1 例 63 岁女性患者，确诊为左肺腺癌(cT1cN3M1c，Ⅳ B 期)，伴有多个淋巴结和远处转移。患者接受替雷利珠单抗治疗后出现了严重的 ANAE。该病例诊疗过程突显了 ICIs 在临床应用中的复杂性和潜在风险。

通过对该病例的分析，可以总结出以下几点经验。首先，在使用 ICIs 时，应密切监测患者的神经系统症状，任何新出现的症状都应高度怀疑 irAEs。其次，神经内科、肿瘤科和临床药师应紧密合作，共同评估和处理 irAEs，提供更全面的诊断和治疗方案。此外，一旦怀疑 irAEs，应立即停用 ICIs，并根据病情严重程度选择适当的治疗方案，如糖皮质激素、免疫球蛋白或血浆置换等。

然而，由于 ANAE 症状隐匿且缺乏特异性，容易被误诊或延误治疗，需加强医生对这类不良事件的认识。本例患者因经济条件等原因拒绝使用 IVIg，影响了治疗效果，表明需要更好的医疗保障和支持体系，由于患者出院后未能进行有效的长期随访和管理，导致病情反复和恶化，提示需建立完善的随访机制。

为了改进这些问题，提出以下建议。首先，定期对临床医生和药师进行 ICIs 相关不良事件的培训，提高对 irAEs 的识别和处理能力。同时，向患者和家属解释 ICIs 的潜在风险和症状，提高警觉性，鼓励在出现不适时及时就医。其次，建立多学科团队，包括神经内科、肿瘤科、临床药师等，共同评估和处理 irAEs，提供综合治疗方案。参考国内外最新指南，制定适用于本地的 ICIs 相关不良事件诊治标准，规范诊疗流程。此外，在患者出院后应进行定期随访，监测症状复发和新的不良事件，确保病情稳定。根据患者的具体情况，调整治疗方案，对于病情缓解的患者，逐步减量或停用糖皮质激素；对于病情反复的患者，考虑长期维持治疗；推动医保政策改革，增加对 ICIs 相关不良事件治疗费用的支持，减轻患者的经济负担；建立社会援助机制，为经济困难的患者提供必要的帮助，确保患者获得最佳治疗。

本案例成功识别并处理了 1 例替雷利珠单抗引起的免疫相关性脑炎，为临床提供了宝贵的参考。通过提高临床警觉性、加强多学科协作、完善长期随访和管理，以及增强医疗保障，可以有效提高对 irAEs 的识别和处理能力，促进临床检验诊断学的进步和发展。

（点评专家：王佳谊 上海交通大学医学院附属胸科医院）

参考文献

[1] NERSESJAN V, MCWILLIAM O, KRARUP L H, et al. Autoimmune encephalitis related to cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Neurology, 2021, 97(2): e191-e202.

[2] JOHNSON D B, MANOUCHEHRI A, HAUGH A M, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 134.

[3] ZHANG T, SONG X, XU L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(7): 1079-1090.

[4] MALVASO A, GIGLIO P, DIAMANTI L, et al. Unravelling the acute, chronic and steroid-refractory management of high-grade neurological immune-related adverse events: a call to action[J]. Brain Sci, 2024, 14(8): 764.

[5] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.

[6] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931-949.

[7] DALMAU J, GRAUS F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(6): 529-540.

[8] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines® insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2. 2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(9): 582-592.

[9] LARKIN J, CHMIELOWSKI B, LAO C D, et al. Neurologic serious adverse events associated with Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis[J]. Oncologist, 2017, 22(6): 709-718.

[10] AKAMATSU H, MURAKAMI E, OYANAGI J, et al. Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors significantly predict durable efficacy even in responders with advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Oncologist, 2020, 25(4): e679-e683.

[11] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6): 865-871.

[12] YAN C, HUANG M, SWETLIK C, et al. Predictors for the development of neurological immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and impact on mortality[J]. Eur J Neurol, 2023, 30(10): 3221-3227.

[13] FARINA A, VILLAGRÁN-GARCÍA M, FOURIER A, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in immune checkpoint inhibitor-related encephalitis: a retrospective cohort study[J]. Lancet Reg Health Eur, 2024, 44: 101011.

（收稿日期：2024-12-02　修回日期：2025-02-15）

（本文编辑：宣艳艳　张耀元）