

免疫检查点抑制剂致心脏毒性的研究进展*

刘德敏¹ 路旭阳¹ 谷国强¹

[摘要] 随着免疫检查点抑制剂(ICI)在肿瘤患者中的广泛应用,免疫相关不良事件愈发受到关注。程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)和程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)在人心肌细胞中表达,因此应用 PD-1/PDL-1 抑制剂的同时,可能会对心血管系统造成诸多不良反应。本文综述了 PD-1/PD-L1 抑制剂心血管毒性的最新流行病学证据、临床表现以及潜在的病理机制及目前的诊疗方法,以期为 ICI 毒性监测和制定治疗策略提供新的视角。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;心脏毒性;程序性细胞死亡蛋白-1;肿瘤免疫疗法

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.06.014

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Advances in cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors

LIU Demin LU Xuyang GU Guoqiang

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author: GU Guoqiang, E-mail: guguoqiang21@163.com

Abstract With the wide application of immune checkpoint inhibitors(ICIs) in tumor patients, immune related adverse events have attracted more attention. PD-1 and PD-L1 are expressed in human cardiomyocytes, so the application of PD-1/PDL-1 inhibitors can cause many adverse reactions to the cardiovascular system. This review summarizes the latest epidemiological evidence on the cardiovascular toxicity of programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed cell death ligand-1(PD-L1) inhibitors and the clinical manifestations, as well as the potential pathological mechanisms and current diagnosis and treatment strategies. These updates may provide a novel perspective for monitoring early toxicity and establishing appropriate treatment for patients with ICI-related cardiotoxicity.

Key words immune checkpoint inhibitor; cardiotoxicity; programmed cell death protein-1; tumor immunotherapy

肿瘤免疫疗法已经成为治疗多种实体恶性肿瘤和造血系统肿瘤的重要临床策略^[1]。其中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用可以明显延长患者的总生存期,被认为是肿瘤治疗最重要的突破^[2]。据统计 ICI 在癌症人群中的使用已经从 2011 年的 1.5% 增加到 2018 年的 43.6%^[3]。

ICI 的治疗机制为抑制内在的免疫检查点,即抑制细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)或程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death protein-1, PD-1),或其配体程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)。正常生理状态下,CTLA-4 和 PD-1 充当“守门人”,通过直接或间接调节性 T 细胞(Tregs)抑制自身反应性 T

细胞增殖,来负调节 T 细胞活性以抵抗自身免疫。使用靶向 PD-1、PD-L1 或 CTLA-4 的单克隆抗体阻断上述途径,上调肿瘤反应性 T 细胞的活性,进而增强机体抗肿瘤能力^[4]。ICI 在治疗转移性黑色素瘤^[5]、非小细胞肺癌^[6]、肾细胞癌^[7]和难治性霍奇金淋巴瘤^[8]等晚期恶性肿瘤方面取得了前所未有的持久抗肿瘤效应。并且与单一疗法相比,联合应用 ICI 通过双重调节 T 淋巴细胞功能,可发挥协同的抗肿瘤作用^[9-10]。

由于 PD-1 及 PD-L1 抑制剂会导致自身反应性 T 细胞活化,产生一系列自身免疫毒性,引起 ICI 导致的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, IRAEs)的发生^[11]。越来越多的证据表明,免疫检查点 PD-1 和 PD-L1 在维持心肌动态平衡中起着至关重要的作用。ICI 相关心脏毒性临床表现多样,包括心肌炎、心律失常和传导疾病、心包疾病、心肌梗死、非炎症性心肌细胞功能障碍,甚至是 Takotsubo 样综合征^[12-15]。尽管 ICI 相关的心脏毒性较为罕见,但病死率极高^[13]。其中 ICI 相

*基金项目:国家自然科学基金(No:82100301);河北省自然科学基金精准医学联合重点项目(No:H2020206409)
¹河北医科大学第二医院心内科(石家庄,050000)
通信作者:谷国强, E-mail: guguoqiang21@163.com

关性心肌炎的病死率高达 35~50%^[16-17]。该综述旨在总结 PD-1/PDL-1 抑制剂相关心血管毒性效应的流行病学最新证据、临床表现、潜在病理机制和预防治疗策略,以期降低 ICI 相关心脏毒性的发生率。

1 ICI 相关心脏毒性的临床表现

ICI 临床试验结果提示 ICI 相关心脏毒性存在多种表现形式,如心肌炎、心包疾病、心律失常、心肌梗死,甚至非炎症性的左心室功能损害,如 Tako-Tsubo 心肌病^[14]。可表现为急进性,在经 ICI 治疗后的几天或几周内急速进展;亦可表现为慢性疾病长期存在,最终导致心血管疾病发病率和死亡率的显著增加^[18]。

1.1 心肌炎

急性和暴发性心肌炎是早期 ICI 相关的主要心血管不良事件(cardiac adverse events, CAEs),其中位发病时间约为 ICI 治疗开始后的 30 d^[19]。ICI 相关心肌炎的表现形式多样,轻者可表现为非特异性的不适、肺水肿或急性心力衰竭,重者可表现为心源性休克、室性心律失常、多器官衰竭甚至死亡^[20-22]。根据美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)临床实践指南提出的 IRAE 分类体系,ICI 相关心肌炎的临床表现可从仅心脏生物标志物升高到心脏严重失代偿伴多器官衰竭^[23],特征是血清心脏生物标志物(肌钙蛋白 T/I)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或 N 末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)升高,新发左心室(left ventricular, LV)损伤以及心脏 MRI 或心肌活检所显示的活动性心肌炎症^[20]。此外,约 89% 的 ICI 相关心肌炎患者还出现了新发的心电图改变^[17],伴或不伴心包积液^[23]。

1.2 心包疾病

ICI 相关心包疾病包括心包炎、心包积液及心包填塞,可单独发生,也可与心肌炎伴发^[14]。ICI 相关心包疾病的最初症状表现包括胸痛、呼吸急促,严重者可迅速发展为呼吸衰竭^[20]。体征方面,患者可能出现心包摩擦、心包填塞或缩窄的迹象,如颈静脉扩张、Kussmaul's 征、奇脉、心包摩擦音、心包叩击音和足部水肿等体征^[24]。ICI 相关心包疾病患者心电图改变包括 PR 降低、广泛的鞍状 ST 段抬高、低 QRS 波电压和 T 波倒置^[20]。心包疾病合并心肌炎患者可见肌钙蛋白升高,此种情况预后较差^[17]。Chen 等^[20]对其收集的病例进行分析后发现,所有病例的心包积液内的白细胞(以淋巴细胞为主)均无恶性细胞的细胞学征象。CT 扫描显示新发的心包积液和心包增厚,心脏 MRI 显示活动性心包炎症^[20]。

1.3 心律失常与传导疾病

ICI 治疗也可导致心脏传导疾病,包括心房颤

动、室性心律失常(室性心动过速或心室颤动)和房室传导阻滞(二度或完全房室传导阻滞)^[14]。ICI 相关心律失常发病率最高的是室上性心律失常,包括窦性心动过速、频发房性期前收缩、房性心动过速、心房扑动甚至心房颤动^[25]。ICI 相关传导疾病可表现为 PR 间期延长、束支传导阻滞,严重者可表现为完全性房室传导阻滞甚至心脏停搏^[20]。研究发现,上述心律失常表现可因 ICI 的治疗单独产生,也可与 ICI 相关心肌炎并存^[17]。

1.4 心肌梗死

据报道,使用 ICI 的患者可能出现稳定型心绞痛和急性冠脉综合征^[25]。心肌梗死的特征是突发胸痛、心电图呈现缺血改变(如 ST 段抬高、ST 段压低或 T 波倒置)、心肌肌钙蛋白升高和超声心动图或心脏 MRI 提示新发局部室壁运动异常^[14]。

1.5 非炎症性左心室功能损害

ICI 治疗也可导致非心肌炎性的左心室功能损害,即无炎症性表现,仅表现为功能损害。ICI 相关的左心室功能损害有多种表现形式,如伴发左室功能损害的扩张型心肌病和 Tako-Tsubo 心肌病^[14]。Tako-Tsubo 心肌病的临床表现包括疲劳、进行性呼吸困难和胸痛^[25],严重者可进展至急性心力衰竭。某些患者的血清肌钙蛋白水平常表现为正常,但 BNP 或 NT-pro BNP 显著升高^[25]。超声心动图提示典型的局部室壁运动异常,如心尖部和左室中部,左室(也可合并右室)射血分数降低,甚至可能伴发中重度的瓣膜关闭不全^[25]。心电图可呈现 QRS 波形改变、非特异性 ST-T 改变和各种心律失常^[25]。

1.6 ICI 相关瓣膜功能障碍

据报道,ICI 可导致瓣膜功能障碍,如中重度主动脉瓣关闭不全、二尖瓣和三尖瓣反流。此外,这些病变大多伴有心肌病变,如心肌炎或扩张型心肌病^[25]。

2 ICI 心脏毒性机制

ICI 主要通过抑制肿瘤细胞的免疫逃逸使肿瘤消退。CTLA-4 通过与配体 B7-1 和 B7-2 结合,参与抑制 T 细胞活化,CTLA-4 较 CD28 对 B7-1 和 B7-2 有更强的亲和力可保护肿瘤免受 T 淋巴细胞破坏^[26-27]。PD-1 为 CD28 超家族成员,也是一种重要的免疫抑制分子。主要在激活的 T 细胞和 B 细胞中表达。PD-1 参与抑制 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)近端激酶的激活,并阻止形成稳定的 T 细胞-APC 接触,从而导致效应器功能停止^[28]。PD-1 的作用机制与 CTLA-4 不同,主要通过影响 T 细胞抗原受体介导的信号转导。肿瘤微环境会诱导浸润的 T 细胞 PD-1 高表达,而同时 PD-1 的配体(PD-L1 和 PD-L2)在肿瘤细胞高表达,因此导致肿瘤微环境中 PD-1 通路持续激活, T

细胞功能被抑制,无法杀伤肿瘤细胞^[29-30]。因此,PD-1-PD-L1轴和CTLA-4通路在自身免疫性损伤中都起着至关重要的作用^[17,31]。以CTLA-4和PD-1抗体为代表的ICIs可以阻断PD-1、CTLA-4对T细胞的负性作用,激活抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤细胞的生长^[26],但与此同时也使体内的正常器官亦受到攻击,导致广泛的IrAEs^[32]。

2.1 ICI相关心肌炎机制

ICI相关性心肌炎的潜在病理生理机制目前尚不完全清楚。ICI引起的心肌炎多见于黑色素瘤患者^[33]。报道的2个黑色素瘤病例中,在nivolumab和ipilimumab联合治疗期间,2例患者均发现肌炎伴横纹肌溶解,随后出现大量巨噬细胞和T细胞浸润。在心肌和肿瘤中的淋巴细胞显示出T细胞受体(TCR)的克隆性,这表明心脏和肿瘤可以共享相同T细胞克隆所识别的抗原^[31,34-35]。

动物研究表明,检查点分子(如PD-1、PD-L1和CTLA-4)的遗传和遗传缺陷增加了心脏抗原特异性效应T细胞的致病性,也增加了自身免疫性T细胞介导的心肌炎的风险^[36]。在小鼠心肌炎模型中,研究者发现CTLA-4缺陷的T细胞比CTLA-4⁺T细胞更能引起心肌炎^[32]。上述结果表明,缺乏CTLA-4可导致免疫稳态的失衡,导致T细胞的自发激活和严重的心肌损伤。同样,研究发现PD-L1缺陷的MRL小鼠会发展成致死性淋巴细胞性心肌炎,特征是心肌中存在大量巨噬细胞、CD8⁺和CD4⁺T细胞浸润^[32]。另一项研究表明,在接受ipilimumab和nivolumab联合治疗的食蟹猴心脏存在CD4⁺和CD8⁺T细胞浸润,巨噬细胞和B细胞数量较少,T细胞浸润与人类相似,免疫组织化学染色PD-1和PD-L1呈阳性^[37]。由于PD-1及PD-L1在啮齿动物和人的心肌细胞中高表达,其缺失可引起自身免疫性心肌炎^[17,31]。目前认为,心肌中PD-L1的上调可能是细胞因子介导的心肌保护机制,对限制免疫介导的心肌损伤至关重要。即CTLA-4和PD-1的缺失导致自身免疫性心肌炎,提示PD-1/PDL1和CTLA-4在限制T细胞介导的自身免疫性心肌炎中起重要作用。

2.2 ICI相关心肌梗死机制

ICI相关心肌梗死的潜在病理生理机制尚不清楚,目前提出3种可能的假说。第1种,ICI相关炎症的激活可能影响动脉粥样硬化的冠状动脉斑块,并触发纤维帽破裂,导致急性心肌梗死^[20]。最近对人类动脉粥样硬化斑块的单细胞测序和质谱分析表明,T细胞是人类动脉粥样硬化病变中的主要免疫细胞类型^[31]。斑块中的CD4⁺和CD8⁺T细胞均呈现活化状态,这不仅会促进动脉粥样硬化病变的形成,而且会促使斑块向易损斑块发展,从而在破裂时引发心肌梗死或缺血性卒中^[31]。PD1/

PD-L1二联体在心肌损伤时(包括心肌缺血和心肌梗死)中被上调,通过增加CD4⁺和CD8⁺T细胞效应分子的功能进而加重高脂血症小鼠的动脉粥样硬化^[38-39]。第2种假说认为,PD-1抑制剂(Pembrolizumab)治疗过程可发生冠状动脉痉挛引起的一过性ST段抬高^[20],但具体机制尚不清楚。第3种假说认为T细胞可介导冠状动脉血管炎的发生^[14]。最近的一项研究重点研究了接受ICI治疗的患者冠状动脉粥样硬化斑块中免疫细胞的组成,为ICI治疗相关动脉粥样硬化的病理生理学提供了更多的思路。观察到接受ICI治疗的患者斑块中T淋巴细胞/巨噬细胞的比率(CD3/CD68比值)明显高于未接受ICI治疗的癌症患者的斑块,CD3/CD68比值的升高可能与ICI引起的斑块内T细胞浸润、斑块T细胞的再活化或T细胞诱导的巨噬细胞凋亡增加有关^[32,40]。

2.3 ICI相关心律失常机制

接受ICI联合治疗的患者对室性心律失常的易感性增加^[41]。新发心律失常的原因被认为与使用ICI相关的直接T细胞介导的细胞毒作用有关。在1例接受ICI治疗后出现传导异常患者的组织病理学中可见,窦房结和房室结中存在斑片状淋巴细胞浸润^[32]。此外,研究者发现ICI相关心律失常的发生率呈时间依赖性,通常在应用ICI6个月以内发生,但肺癌患者的发生率在应用药物6个月后会继续增加^[33]。

2.4 与其他抗肿瘤药物联合的心肌损伤机制

ICIs联合方案发生与单药方案相比,继发性心肌炎的致死率更高(67% vs 36%),这表明联合ICIs的心肌炎表型更严重^[42]。范德堡大学医学中心(VUMC)报道了2例无心脏特殊病史的黑色素瘤患者,在接受Ipilimumab和Nivolumab联合治疗首次剂量2周后死于致命性心肌炎的病例。尸检报告显示心肌组织中有大量的T细胞和巨噬细胞浸润,且与肿瘤中存在的T细胞同源。据此推测,免疫细胞在治疗肿瘤的同时可能会攻击正常的心肌细胞,同时释放一些细胞因子,造成心肌炎症^[31]。因此,联合用药是ICIs相关性心肌炎最为明确的危险因素,其中因传导系统疾病并发症的致死率是最高的^[34,43]。免疫介导的心肌炎以暴发性进展为特征^[18],目前认为在联合用药的早期,尤其是第一个疗程,是引起暴发性心肌损伤及死亡的高风险期。虽然联合用药比单一用药有更强的抗癌效果,但上述结果表明这确是一把双刃剑。

3 ICI相关心脏毒性的诊治

3.1 ICI相关心脏毒性的诊断与评估

处理ICI相关性心脏损伤首先需要确定和评估心脏毒性的严重程度^[44]。目前ICI相关性心脏毒性的严重程度可分为4级:1级为无症状伴实验室

检查异常(如心脏生物标志物检测异常,心电图异常);2级为症状轻微伴实验室检查异常;3级为中度异常或轻微的活动症状;4级为中度至重度失代偿的心脏损害,需要静脉用药异常或介入治疗,甚至危及生命^[45]。因此,建议肿瘤科的临床团队除肿瘤学专家之外,还应包括1名心血管系统专家,以便在肿瘤治疗开始之前及早发现心血管疾病,期为肿瘤患者提供最佳治疗方案。由于患者发生ICI心脏毒性的风险不同,个性化的临床方法应该是至关重要的。应对所有患者进行深入的基线评估,并考虑高危患者的监测策略^[46]。可将重点放在发生心脏毒性风险较高的前12周。但有已知的自身免疫性疾病病史的患者,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和结节病等,特别是既往有心脏受累的患者,因有更高的心肌损伤发生风险,因此更应早期关注^[44,47-48]。

对于疑似ICI相关心脏毒性的患者,建议进行相关诊断检查,包括心电图、胸部X线、超声心动图、心脏生物标志物(包括肌酸激酶和肌钙蛋白)、炎症相关指标(包括ESR、CRP和WBC计数)以及BNP、NT-pro BNP及抗横纹肌抗体水平^[13,20,25,45,49-50]。而近年研究发现,在接受ICI治疗的患者中,基线hs-TnT可预测复合心血管结局。值得注意的是,ICI相关的左心室功能不全可能不伴有肌钙蛋白升高。对于可疑心肌炎的患者,即使超声心动图显示左心室功能正常,也建议进行心脏MRI晚期钆强化检查^[50-51]。除此之外,心脏¹⁸F-FDG PET/CT也有助于检测心肌炎。在尚不明确或不确定的病例中,心内膜心肌活检是必要的^[14]。

3.2 ICI相关心脏毒性的治疗策略

ICI相关心血管并发症的治疗策略分为3方面:①停止使用ICI以防止进一步的毒性;②对心脏并发症的支持性治疗;③应用免疫抑制疗法减轻炎症过度反应。

由于ICI的半衰期较长,停止ICI可能不会立即逆转其心脏毒性。决定能否停止ICI治疗,需要肿瘤学专家和心血管专家之间进行充分讨论。目前部分指南建议患者出现3级或4级ICI相关性毒性时停止ICI治疗。对于出现1级或2级ICI相关性毒性的患者,化验室指标恢复正常后可考虑再次尝试ICI治疗,但在3级和4级毒性时应永久停止ICI治疗^[20]。但美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)的最新指南指出,对于出现任何大于1级(无症状生物标记物升高)的ICI相关性毒性患者应永久停止ICI治疗^[52]。因此对于实验室无症状异常(1级)或检测异常并有轻微症状(2级)的患者,是否停止ICI治疗仍存在争议。

ICI心脏损伤患者必要时需给予有效的支持性治疗。如心力衰竭患者应该接受包括 β -受体阻滞剂和ACEI/ARB等指南推荐的药物治疗^[50]。患有危及生命的快速型心律失常的患者可应用适当的抗心律失常药物,如静注胺碘酮。出现严重传导阻滞则需要考虑暂时或可能永久放置起搏器。如果患者有持续性顽固性心力衰竭,除血管活性药物外,还可尝试主动脉内气囊反搏(IABP)或体外膜氧合(ECMO)支持疗法等^[25,50]。

针对过度活跃的T细胞反应也可应用免疫抑制疗法^[20]。目前认为治疗ICI相关性心肌炎的一线免疫抑制药物是皮质类固醇^[13,52],目前ASCO指南推荐口服或静脉注射大剂量皮质类固醇(1~2 mg/kg泼尼松),疗程一般为4~6周。难治性病例、重症心肌炎患者可静脉注射甲基强的松龙500~1000 mg,持续3 d^[25,51,53],此后每日口服泼尼松1~2 mg/kg,逐渐减少,持续数周。激素减量方案应取决于并发症的严重程度和指标恢复情况。研究证实早期、大剂量使用皮质类固醇与改善临床结果有关^[17,52]。然而多项研究表明,仅靠皮质类固醇可能不足以改善免疫介导的心脏不良反应,在类固醇治疗期间,有ICI相关心脏事件的患者甚至可能进展为恶性心律失常和严重的心力衰竭症状,对于这类皮质类固醇反应差的患者,应使用其他免疫抑制药物,包括免疫球蛋白、霉酚酸酯、他克莫司和英夫利昔单抗等二线治疗方案,严重者可采取血浆置换等手段^[44-45,50-51]。

4 总结与展望

随着ICI治疗范围涵盖多种癌症类型,更多患者从中受益。尽管ICI相关性心脏毒性相对罕见,然而一旦发生可导致患者治疗受阻甚至死亡。由于目前对T细胞过度激活引起的心脏毒性的解释仍不完整且有争议,这大大限制了临床治疗方案的制定和新疗法的进展。相信随着学者对ICI相关性心脏毒性的病理机制研究的不断深入,将为早期发现并干预ICI心脏毒性提供新的思路和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 48.
- [2] Gong J, Chehraz-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.
- [3] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs

- [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5):e192535.
- [4] Weyand CM, Berry GJ, Goronzy JJ. The immunoinhibitory PD-1/PD-L1 pathway in inflammatory blood vessel disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(3):565-575.
- [5] Dummer R, Ascierto PA, Nathan P, et al. Rationale for immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy in metastatic melanoma; a review[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 20:110.
- [6] Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G, et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 46:100644.
- [7] Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7):1484-1494.
- [8] Rossi C, Gravelle P, Decaup E, et al. Boosting $\gamma\delta$ T cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by PD-1 blockade in follicular lymphoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(3):1554175.
- [9] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14):1277-1290.
- [10] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1721-1728.
- [11] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):158-168.
- [12] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):854-868.
- [13] Waliyan S, Lee D, Witteles RM, et al. Immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity: understanding basic mechanisms and clinical characteristics and finding a cure[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61:113-134.
- [14] Lyon AR, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):e447-e458.
- [15] 陈炳秀, 吴代琴, 吴立荣, 等. 咽喉癌化疗后免疫检查点抑制剂相关心肌炎 1 例[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(1):76-80.
- [16] Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(8):1059-1068.
- [17] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16):1755-1764.
- [18] Han D, Dong J, Li H, et al. Cardiac adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in cancer protocol for a systematic review and network meta-analysis: A protocol for systematic review[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2020, 99(5):e18701.
- [19] Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):110.
- [20] Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology[J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(10):1461-1475.
- [21] 黄磊, 解玉泉. 免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(5):410-414.
- [22] 夏云龙, 刘飞. 抗肿瘤药物相关高血压的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8):609-613.
- [23] Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2):e013757.
- [24] Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer treatment-associated pericardial disease: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(12):156.
- [25] Guo X, Wang H, Zhou J, et al. Clinical manifestation and management of immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2):475-480.
- [26] Behraves S, Shomali N, Danbaran GR, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An updated review[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2020, 20:110.
- [27] Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(1):21-33.
- [28] Varricchi G, Marone G, Mercurio V, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity: an emerging issue[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(11):1327-1339.
- [29] Planes-Laine G, Rochigneux P, Bertucci F, et al. PD-1/PD-L1 targeting in breast cancer: the first clinical evidences are emerging. a literature review[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7):110.
- [30] Danbaran GR, Aslani S, Sharafkandi N, et al. How microRNAs affect the PD-L1 and its synthetic pathway in cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106594.
- [31] 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.
- [32] Khunger A, Battel L, Wadhawan A, et al. New insights into mechanisms of immune checkpoint inhibi-

- tor-induced cardiovascular toxicity [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7):65.
- [33] 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.
- [34] Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors [J]. *ESMO Open*, 2017, 2(4):e000247.
- [35] Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: cardio-oncology meets immunology [J]. *Circulation*, 2017, 136(21):1989-1992.
- [36] Grabie N, Lichtman AH, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):869-877.
- [37] Ji C, Roy MD, Golas J, et al. Myocarditis in cynomolgus monkeys following treatment with immune checkpoint inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15):4735-4748.
- [38] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8):474-502.
- [39] Seijkens T, van Tiel CM, Kusters P, et al. Targeting CD40-Induced TRAF6 signaling in macrophages reduces atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5):527-542.
- [40] Newman JL, Stone JR. Immune checkpoint inhibition alters the inflammatory cell composition of human coronary artery atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 43:107148.
- [41] Pohl J, Mincu RI, Mrotzek SM, et al. ECG Changes in melanoma patients undergoing cancer therapy—data from the ECoR Registry [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7):110.
- [42] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124):933.
- [43] Chen Q, Huang DS, Zhang LW, et al. Fatal myocarditis and rhabdomyolysis induced by nivolumab during the treatment of type B3 thymoma [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(7):667-671.
- [44] Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: current understanding on its mechanism, diagnosis and management [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1350.
- [45] Liu Y, Wu W. Cardiovascular immune-related adverse events: Evaluation, diagnosis and management [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(4):232-240.
- [46] Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology-strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 280:163-175.
- [47] Pirozzi F, Poto R, Aran L, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: clinical risk factors [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(2):13.
- [48] Zhang JC, Chen WD, Alvarez JB, et al. Cancer immune checkpoint blockade therapy and its associated autoimmune cardiotoxicity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(11):1693-1698.
- [49] Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1966-1983.
- [50] Asnani A. Cardiotoxicity of immunotherapy: incidence, diagnosis, and management [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(6):44.
- [51] Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Oncologist*, 2018, 23(8):879-886.
- [52] Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, et al. Immunotherapy-associated cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell therapy: diagnostic and management challenges and strategies [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(3):11.
- [53] Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9):1504-1524.

(收稿日期:2022-08-09)