

· 综 述 ·

免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的研究进展

安硕研, 郑金刚*

(中日友好医院心血管内科, 北京 100029)

【摘 要】 免疫检查点抑制剂 (ICI) 通过阻断肿瘤细胞的免疫逃逸, 调动自身免疫反应达到治疗肿瘤的目的。ICI 可导致多种免疫相关不良反应, 其中心脏毒性是少见但致命的不良反应。随着 ICI 在临床中使用的增加, 其导致的心脏毒性逐渐引起更多关注。本文就 ICI 相关心脏毒性临床表现、机制、诊治及预后进行综述。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 心脏毒性; 心肌炎

【中图分类号】 R541.9

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.050

Research progress in immune checkpoint inhibitors and cardiotoxicity

AN Shuo-Yan, ZHENG Jin-Gang*

(Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 By blocking the immune escape of tumor cells, immune checkpoint inhibitors (ICI) can activate immune response to attack tumor cells. ICI also causes a variety of immune related adverse events, among which cardiotoxicity is a rare but fatal one. With the increasing clinical use of ICI, cardiotoxicity attracts more attention. This article reviewed clinical manifestation, mechanism, diagnosis, treatment and prognosis of ICI induced cardiotoxicity.

【Key words】 immune checkpoint inhibitor; cardiotoxicity; myocarditis

This work was supported by Research Fund of China-Japan Friendship Hospital (2019-1-QN-1).

Corresponding author: ZHENG Jin-Gang, E-mail: mdzhengjingang@126.com

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 通过调节 T 细胞活性提高抗肿瘤免疫反应, 是近年肿瘤治疗中的重大进展^[1]。进入临床应用的免疫检查点包括 2 种: 程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)。PD-1 与肿瘤细胞高表达的配体 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 结合后可致 T 细胞失活及凋亡, CTLA-4 可竞争性结合 CD28 抑制 T 细胞激活通路, 二者均可导致肿瘤的免疫逃逸^[2]。ICI 可抑制上述免疫检查点, 阻断肿瘤免疫逃逸机制, 激活自身免疫系统对肿瘤的免疫应答, 达到治疗肿瘤的目的^[2]。目前美国食品和药物管理局已批准 12 种 ICI 用于 10 余种恶性肿瘤的治疗, 包括 7 种 PD-1 抗体 (帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、西米普利单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗和卡瑞利珠单抗), 3 种抗 PD-L1

抗体 (度伐利尤单抗、阿替利珠单抗和阿维鲁单抗), 和 2 种 CTLA-4 抗体 (伊匹木单抗和曲美木单抗)。其中 8 种已在我国获批, 包括 6 种抗 PD-1 抗体 (卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗) 和 2 种抗 PD-L1 抗体 (度伐利尤单抗、阿替利珠单抗)。ICI 可改善晚期恶性肿瘤患者生存, 但过度激活的免疫系统可对机体的正常组织和器官产生损害, 出现免疫相关不良反应, 包括肌炎、甲状腺炎、结肠炎等^[3]。其中心脏毒性尽管发生率不高, 但预后不佳, 且临床表现缺乏特异性^[4], 逐渐引起关注。本文拟对 ICI 相关心脏毒性的流行病学、病理生理机制、诊断、治疗及预后进行综述。

1 流行病学

本病确切发病率暂不明确。回顾性研究^[5]、多中心登记注册研究^[6]和药物安全性数据分析^[7]显

收稿日期: 2020-12-27; 接受日期: 2021-02-03

基金项目: 中日友好医院院级科研基金 (2019-1-QN-1)

通信作者: 郑金刚, E-mail: mdzhengjingang@126.com

示,本病发生率在 0.087%~1.140%。Sarocchi 等^[8]对使用 ICI 的患者连续监测肌钙蛋白,发现 6.78% 的患者可能存在亚临床心肌炎,这提示 ICI 所致心脏毒性发生率并不低。对世界卫生组织个案安全报道全球数据库的分析显示:抗 PD-1/PD-L1 心肌炎发生率高于抗 CTLA-4($ROR = 5.62$)^[9]。但多中心登记注册研究结果显示:抗 PD-1 心肌炎的发生率(0.5%)低于抗 PD-L1(2.4%)及抗 CTLA-4(3.3%)^[6]。上述差异可能由于不同研究对心脏毒性的定义不同。2 种 ICI 联用发生心肌毒性的风险较单药升高 4~5 倍^[7,10],因此对于联合使用 ICI 的患者,须格外警惕心脏毒性。

2 临床表现

本病临床表现无特异性,可以从无症状到急性性心功能不全、急性冠脉综合征、应激性心肌病、心律失常,部分快速进展为心源性休克及猝死,其中心功能不全最为常见^[1,4,6]。出现心脏毒性的患者中,约半数仅累及心脏而无其他 irAE 表现^[6]。按照临床表现和辅助检查可将 ICI 相关心脏毒性分为 4 级^[11]:1 级者仅有轻度检验/检查异常而无临床症状;2 级者为有轻度临床症状伴检验/检查结果异常;3 级(严重)者轻微活动即可出现症状伴中度检验/检查异常(如心律失常、心肌标志物大于正常上限、超声心动图明显异常);4 级(危及生命)者出现中重度失代偿心力衰竭、血流动力学不稳定、心肌标志物大于 3 倍正常上限,须静脉用药或干预行为。

从使用 ICI 到出现症状的时间,依据其用药种类、时程、合并用药等有所差别,可分为急性、慢性和迟发性,中位时间在 17~34 d,80%以上在 3 个月内出现^[6,12,13]。Fan 等^[13]的研究显示:联合用药出现心肌炎的时间短于单药治疗(16.9 d 和 23 d; $P < 0.05$)。对于联合用药的患者,需要更早开始密切监测心脏毒性。

3 机制

ICI 导致心脏毒性的机制尚不明确。在动物模型中,PD-1、CTLA-4 基因缺失的大鼠会出现自身免疫性心肌炎^[14]及扩张型心肌病^[15,16]。在 T 细胞介导心肌炎的动物模型中,观察到心肌细胞表面 PD-L1 表达上调发挥保护作用。上述研究提示 CTLA-4、PD-1/PD-L1 在维持心肌组织免疫稳态中具有重要作用^[1]。ICI 可抑制上述通路,导致心脏 T 细胞活化阈值下降,产生自身免疫介导的心肌损伤。此外,组织学显示:在 ICI 心肌炎患者的肿瘤组

织出现高水平的肌肉特异性抗原(如结蛋白和肌钙蛋白),针对该抗原的 T 细胞单克隆增值,在损伤肿瘤细胞时产生自身免疫性心肌炎^[7]。除免疫相关的心肌损伤外,免疫检查点还可减缓动脉粥样硬化进程,研究显示使用 ICI 后主动脉粥样硬化斑块的进展速度较使用 ICI 前增加 3 倍^[17]。

4 监测及诊断

研究显示,联合使用 ICI、合并自身免疫性疾病、糖尿病、高龄、基线高敏肌钙蛋白升高的患者使用 ICI 后更易发生心脏毒性^[10,18]。使用 ICI 前须考虑到上述临床特征,完善基线心电图、超声心动图及心肌标志物,用药前 12 周密切监测心肌标志物(前 6 周每周一次,后 6 周隔周一次)^[19]。当出现新发心血管症状时,应尽快完善并动态监测心肌损伤标志物,并进行心电图、超声心动图等检查,结合病史及上述资料综合分析^[2]。

4.1 心肌标志物和心电图

ICI 所致心脏毒性中 94% 出现肌钙蛋白升高,66% 出现 B 型脑钠肽升高^[6]。用药前高敏肌钙蛋白 $T \geq 14 \text{ ng/L}$ 可预测用药后 3 个月内心脏毒性的发生(灵敏度 75%,特异度 77%)和不良心血管事件(灵敏度 100%,特异度 73%)^[18]。在 ICI 所致心肌炎的患者中,肌钙蛋白多为持续性升高^[20],幅度从轻度升高到大于检测上限不等,肌钙蛋白升高幅度与射血分数下降幅度一致^[21]。肌钙蛋白峰值与末次肌钙蛋白水平与不良预后相关,末次肌钙蛋白 $T \geq 1.5 \text{ ng/ml}$ 者主要心血管不良事件增加 4 倍^[6]。89% 患者出现心电图异常,但均非特异性表现^[6]。

4.2 超声心动图

超声心动图是怀疑 ICI 心脏毒性的首选检查^[2]。本病在超声中可表现为弥漫性左室收缩功能下降、节段性室壁运动异常、心包积液等^[4]。整体纵向应变可在亚临床期反应心功能下降及心肌损伤,且与预后相关,在射血分数保留及射血分数减低的 ICI 心肌炎患者中,整体纵向应变每下降 1%,主要心血管不良事件发生率分别增加 1.5 倍及 4.4 倍^[22]。

4.3 心脏核磁共振成像

心脏核磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)可从组织学层面发现心肌损伤,包括炎性水肿、纤维化等^[23]。对 ICI 所致心肌炎,CMR 的诊断及预后价值尚不明确。Zhang 等^[24]描述了 103 例 ICI 心脏毒性的 CMR,48% 患者存在延迟强化,可出现在内膜下、外膜下、肌壁间或弥漫性分布,随访显示延迟强化与主要心血管不良事件不相关。

4.4 心肌活检

心肌活检目前是诊断心肌炎的金标准^[2]。本病病理表现为心肌细胞、传导系统及心肌间质中 T 淋巴细胞浸润、间质纤维化^[7]。Champion 等^[25]对 ICI 心肌炎的病理结果进行了分析:按照 T 淋巴细胞浸润程度分为高级别(每高倍镜视野大于 50 个 CD3⁺T 细胞)和低级别(每高倍镜视野小于 50 个 CD3⁺T 细胞),高级别者出现症状更早、肌钙蛋白水平更高、预后更差。

5 ICI 心脏毒性的治疗

治疗的基石是停止 ICI 并抑制免疫反应,首选糖皮质激素^[2]。24 h 内启动糖皮质激素的患者主要心血管不良事件的发生率远低于 72 h 后启动者($HR=0.03, P=0.001$),大剂量糖皮质激素(甲强龙 501~1000 mg/d)较小剂量可降低主要心血管事件达 73%^[26]。糖皮质激素的剂量依据心脏毒性的严重程度而定^[2]:1 级可在严密监测下暂不加糖皮质激素,2 级症状轻微者可口服泼尼松 1~2 mg/(kg·d),症状严重者予甲强龙 1 g/d 静点 3~5 d,3 级应尽快予甲强龙 1 g/d 静点 3~5 d,若 24 h 仍未见改善,加免疫抑制剂或免疫球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白等,同时进行规范的抗心力衰竭治疗,出现循环衰竭时使用机械循环辅助(如体外膜肺氧合器等)。免疫抑制治疗应直至症状缓解、心功能恢复、心肌标志物恢复,多超过 1 个月^[2]。免疫抑制治疗是否会影响 ICI 疗效,甚至导致肿瘤进展,尚缺乏循证医学证据。一项回顾性研究结果显示,使用全身糖皮质激素治疗 irAE 的患者远期预后不差于未接受免疫抑制治疗患者^[27]。相关结果仍需大样本研究。

近期,Esfahani 等^[28]和 Salem 等^[29]分别报道了使用 Alemtuzumab 和 Abatacept 成功救治糖皮质激素及免疫抑制剂治疗无效的 ICI 相关爆发性心肌炎的个案。Alemtuzumab 是一种单克隆抗体,可与 CD52 结合,导致外周免疫细胞的破坏,该药物在心脏排异反应中证实有效^[28]。Abatacept 是 CTLA-4 拮抗剂,可抑制树突状细胞水平由 CD28/B7 介导的 T 细胞共刺激,从而抑制 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 途径^[29]。上述仅为个案报道,仍需大样本随机对照研究验证其效果。

6 重启 ICI

重启 ICI 时有 30%~43% 患者会再次出现 irAE^[30,31],因此是否重启须多学科共同讨论并遵循个体化原则。1 级 irAE 可在密切监测下重新使用,

2 级以上建议永久停用 ICI。

7 预 后

本病整体预后不佳,死亡率在 27%~51%,不同 ICI 单药的死亡率无统计学差异,2 种 ICI 联用死亡率明显升高^[12,13]。在 VigiBase 数据库中,抗 PD-1/PD-L1 单药引起致死性心脏毒性的发生率为 36%,联合 CTLA-4 后死亡率升至 67%^[12]。目前预后多来自回顾性研究,缺乏前瞻性队列研究结果。

8 小 结

随着 ICI 的广泛应用,其心脏毒性逐渐引起重视。尽管其发生率不高,但临床表现缺乏特异性,病情进展快,目前的主要治疗措施为糖皮质激素等免疫抑制治疗,整体预后不佳。在临床工作中应把预防 ICI 心脏毒性的发生列为最高优先级,在临床工作中予以警惕。围绕 ICI 心脏毒性仍有许多未知,需要肿瘤学及心脏病学医师的进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Oncologist*, 2018, 23(8): 879–886. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0130.
- [2] Yang S, Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(4): 422–432. DOI: 10.1016/j.crrproblcancer.2018.07.002.
- [3] 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. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023451.
- [4] 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. DOI: 10.3389/fphar.2019.01350.
- [5] Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, *et al.* Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 210–225. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [7] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- [8] Sarocchi M, Grossi F, Arboscio E, *et al.* Serial troponin for early detection of nivolumab cardiotoxicity in advanced non-small cell

- lung cancer patients[J]. *Oncologist*, 2018, 23(8): 936–942. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0452.
- [9] Salem J-E, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- [10] Zamami Y, Niimura T, Okada N, *et al.* Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11): 1635–1637. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3113.
- [11] Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, *et al.* Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors; JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(13): 1714–1727. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.079.
- [12] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, *et al.* Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- [13] Fan Q, Hu Y, Yang C, *et al.* Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105866. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105866.
- [14] Love VA, Grabie N, Duramad P, *et al.* CTLA-4 ablation and interleukin-12 driven differentiation synergistically augment cardiac pathogenicity of cytotoxic T lymphocytes [J]. *Circ Res*, 2007, 101(3): 248–257. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.106.147124.
- [15] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, *et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice [J]. *Science*, 2001, 291(5502): 319–322. DOI: 10.1126/science.291.5502.319.
- [16] Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, *et al.* Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice[J]. *Nat Med*, 2003, 9(12): 1477–1483. DOI: 10.1038/nm955.
- [17] Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, *et al.* Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque[J]. *Circulation*, 2020, 142(24): 2299–2311. DOI: 10.1161/circulationaha.120.049981.
- [18] Petricciuolo S, Delle Donne MG, Aimo A, *et al.* Pre-treatment high-sensitivity troponin T for the short-term prediction of cardiac outcomes in patients on immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020; e13400. DOI: 10.1111/eci.13400.
- [19] Spallarossa P, Sarocchi M, Tini G, *et al.* How to monitor cardiac complications of immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 972. DOI: 10.3389/fphar.2020.00972.
- [20] Spallarossa P, Tini G, Sarocchi M, *et al.* Identification and management of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: use troponin wisely [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2201–2205. DOI: 10.1200/jco.18.02464.
- [21] Hinrichs L, Mrotzek SM, Mincu RI, *et al.* Troponins and natriuretic peptides in cardio-oncology patients — data from the ECoR registry[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 740. DOI: 10.3389/fphar.2020.00740.
- [22] Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, *et al.* Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(5): 467–478. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
- [23] Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1475–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
- [24] Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18): 1733–1743. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa051.
- [25] Champion SN, Stone JR. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(1): 99–108. DOI: 10.1038/s41379-019-0363-0.
- [26] Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, *et al.* Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Circulation*, 2020, 141(24): 2031–2034. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703.
- [27] Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, *et al.* Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with Ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3193–3198. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8448.
- [28] Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, *et al.* Aletuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2375–2376. DOI: 10.1056/NEJMc1903064.
- [29] Salem J-E, Allenbach Y, Vozy A, *et al.* Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2377–2379. DOI: 10.1056/NEJMc1901677.
- [30] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.
- [31] Peleg Hasson S, Salwen B, Sivan A, *et al.* Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(1): 50–60. DOI: 10.1007/s00392-020-01648-3.

(编辑:徐巍)