免疫检查点抑制剂及其心血管不良反应研究进展

张志仁 *

（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院心内科，黑龙江省肿瘤心脏病诊疗中心，黑龙江 哈尔滨 150086）

[摘要] 免疫检查点抑制剂作为抗肿瘤治疗里程碑式的进展，可用于多种肿瘤的治疗，受到广泛关注。随着其临床应用日益增多，由其引起的多种脏器不良反应亦逐渐凸显，尤其是心血管不良反应中的心肌炎，具有高致死率的特点，应引起重视，治疗方案包括激素和免疫抑制剂，但对接受这类药物的患者需要常规监测心血管不良反应。

[关键词] 免疫检查点抑制剂；心血管不良反应；心肌炎；肿瘤心脏病学

[中图分类号] R541.9；R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2018）07-0492-08

Research Progress in Cardiovascular Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors

ZHANG Zhiren

(Department of Cardiology, Harbin Medical University Cancer Hospital; Center for Cardio-Oncology of Heilongjiang Province, Harbin 150086, China)

[Abstract] Being widely used for the treatment of many types of cancers, immune checkpoint inhibitors have received extensive attention as a landmark in the development of anti-cancer therapy. With their more extensive clinical application, organ specific adverse reactions have become increasingly prominent, especially myocarditis. As one of the cardiovascular adverse effects, myocarditis has a high fatality rate and should be brought to the forefront. Glucocorticoid and immunosuppressants are the mainstays of current treatment. Routine monitoring of cardiovascular adverse effects is essential for patients receiving treatment with immune checkpoint inhibitors.

[Key words] immune checkpoint inhibitor; cardiovascular adverse effect; myocarditis; cardio-oncology

既往恶性肿瘤的治疗方式主要有手术、放疗、化疗以及分子靶向治疗等手段，近年来逐渐出现了一种全新的治疗方法——免疫治疗，其可以激发或提升机体的免疫应答能力，利用机体自身的免疫应答系统来消灭肿瘤细胞。与传统治疗方法相比，肿瘤免疫治疗对晚期肿瘤患者表现出卓越疗效，因而 2013 年 *Science* 杂志将免疫治疗评为年度突破性进展[1]。

肿瘤免疫治疗分为主动免疫和被动免疫 2 种：主动免疫是通过注射肿瘤疫苗实现；被动免疫是通过应用抗体药物治疗、过继性免疫细胞治疗以及细胞因子治疗等手段实现[2]。免疫检查点抑制剂是被动免疫的一种，通过抗体抑制免疫检查点的活性，恢复并提高效应 T 细胞的特异性识别和肿瘤细胞杀伤能力，从而增强全身抗肿瘤免疫应答系统的反应。由此可知，与既往的治疗手段明显不同，免疫检查点抑制剂靶向的是机体免疫应答系统而非肿瘤细胞，然而在明显改善肿瘤患者预后的同时，其诱发的心血管不良反应特别是严重心肌炎会逐渐显现，并可导致患者短期内死亡[3-4]。由于此类药物并未正式在我国上市，中国患者只能通过参加Ⅲ期临床研究获得此类药物治疗，虽然目前没有严重心血管不良反应的正式报道，但在与同行交流中，已发现多个高度疑似此类药物诱发的心肌炎、心力衰竭致死病例，其临床表现和检验检查结果与文献报道的极为相像，仅缺乏尸检证实。考虑到多个免疫检查点抑制剂即将在我国获准上市，早期识别、诊断和管理免疫检查点抑制剂所致的心肌炎将是我国肿瘤专科医生和心血管专科医生面对的重要临床挑战，因此本文依据现有的文献，对免疫检查点抑制剂作一介绍，并对其相关心血管不良反应的特点、诊断、治疗和监测等进行整理，以期优化诊疗行为。

接受日期：2017-06-11

*通讯作者：张志仁，教授；

研究方向：离子通道功能在高血压中的作用及机制，心肌肥厚与重构，肿瘤心脏病的发生机制及防治；

Tel: 0451-86298998；E-mail: zhirenz@163.com

1 免疫检查点抑制剂的作用机制、分类和代表药物

免疫检查点是指人体免疫系统中可阻止 T 细胞过度激活而出现炎症损伤的一些因子，肿瘤细胞会利用免疫应答系统的这一特点，出现过度表达免疫检查点因子的现象，从而下调人体免疫系统对肿瘤细胞的应答能力，促进肿瘤细胞生长。目前，免疫检查点主要包括细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte

associated antigen-4，CTLA-4）、程序性死亡蛋白1（programmed death protein-1，PD-1）和淋巴细胞活化基因3（lyphocyte activation gene 3，*LAG3*）。能够结合这3种免疫检查点或其配体的抗体，称为免疫检查点抑制剂，目前针对CTLA-4已经开发出CTLA-4抑制剂，如伊匹单抗（ipilimumab），针对PD-1开发出了PD-1抑制剂，如帕博利珠单抗（pembrolizumab）、纳武利尤单抗（nivolumab）及PD-L1的抑制剂，如阿特朱单抗（atezolizumab）、avelumab、durvalumab，通过对这些受体及其配体结合的阻断，从而中断此信号通路的信息传递。

1.1 CTLA-4抑制剂

CTLA-4主要表达在被活化的T细胞或自然杀伤（NK）细胞上，是T细胞上的一种跨膜受体，当与抗原呈递细胞（antigen presenting cell，APC）表面的B7-1（CD80）/B7-2（CD86）结合后会减弱T细胞的活化，导致T细胞的免疫应答能力下降，因而阻断CTLA-4可以再次激活T细胞的免疫应答能力，增强抗肿瘤作用[5]。Ipilimumab是针对CTLA-4的人源化单克隆抗体，是2011年美国食品药品监督管理局（FDA）最早批准的免疫检查点抑制剂，用于治疗晚期黑色素瘤。

在一项Ⅲ期临床试验中，502例Ⅲ/Ⅳ期不可手术切除的黑色素瘤患者分别接受ipilimumab+达卡巴嗪和安慰剂+达卡巴嗪的治疗，结果与安慰剂+达卡巴嗪组相比，ipilimumab+达卡巴嗪组总生存期显著延长（11.2 *vs* 9.1个月），1年、2年和3年生存率也显著提高（47.3% *vs* 36.3%；28.5% *vs* 17.9%；20.8% *vs* 12.2%）[6]。

1.2 PD-1/PD-L1抑制剂

PD-1属于一种单体糖蛋白，表达于T细胞、NK细胞、B细胞、树突细胞、单核细胞和肿瘤细胞上。PD-1在T细胞进入肿瘤微环境以后，在活化过程后期可下调T细胞免疫应答能力，其相应配体有PD-L1和PD-L2，目前已经证实PD-1只有与PD-L1结合才能通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B（PI3K/AKT）信号通路对T细胞产生抑制作用[7]。PD-1/PD-L1抑制剂可以阻止PD-1与PD-L1的结合，使T细胞恢复活性，达到增强免疫应答反应，产生抗肿瘤的作用。迄今为止，PD-1/PD-L1抑制剂主要包括pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab、avelumab、durvalumab等。

1.2.1 Pembrolizumab

Pembrolizumab属于针对PD-1人源化免疫球蛋白G4k型的单克隆抗体[5]，用于治疗晚期黑色素瘤，疗效显著；2015年，其被FDA批准应用于非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer，NSCLC）的二线治疗方案；2016年，其被FDA批准应用于癌细胞PD-L1表达率大于50%并伴有转移的NSCLC患者的一线治疗方案；“KEYNOTE-087”临床试验（NCT02453594）表明，复发或耐药的典型霍奇金淋巴瘤病患者接受pembrolizumab治疗的总缓解率为69%[8]，因此在2016年4月，FDA批准pembrolizumab用于治疗复发的典型霍奇金淋巴瘤。

2017年5月，pembrolizumab获得FDA批准应用于治疗带有微卫星不稳定性高（microsatellite instability-high，MSI-H）或错配修复缺陷（mismatch repair deficient，dMMR）的肿瘤患者，使其成为首个不需区分肿瘤部位而是依照生物标志物进行区分的抗肿瘤治疗方案。

1.2.2 Nivolumab

Nivolumab属于完全人源化的免疫球蛋白G4型单克隆抗体。“Check Mate-037”（NCT01721746）的Ⅲ期临床试验表明，nivolumab和常规化疗药物治疗晚期黑色素瘤患者的总缓解率分别为31.7%和10.6%[9]。同时“Check Mate-066”（NCT01721772）的Ⅲ期临床试验也表明，在BRAF基因野生型黑色素瘤患者分别接受nivolumab和达卡巴嗪治疗的1年总存活率分别为72.9%和42.1%，中位无进展生存期（PFS）分别为5.1和2.2个月[6]。2014年12月，FDA批准nivolumab用于治疗*BRAF*基因为野生型或在应用ipilimumab和BRAF抑制剂无效的*BRAF*基因突变的黑色素瘤患者。

2015年3月，FDA批准nivolumab用于经含铂类药物联合化疗方案治疗后疾病进行性加重的鳞状细胞NSCLC患者，同年9月，FDA又批准nivolumab用于治疗PD-1阳性的晚期NSCLC患者，同年11月，FDA又批准nivolumab用于治疗晚期肾细胞癌，2016年11月，FDA批准nivolumab用于治疗复发或转移性的头颈部鳞癌患者，欧盟委员会在2016年11月批准nivolumab用于治疗典型霍奇金淋巴瘤。

2017年2月，FDA又批准了nivolumab用于治疗铂类药物化疗1年内出现疾病进行性加重的晚期或转移性膀胱癌患者；同年9月，FDA批准nivolumab用于治疗接受过索拉非尼治疗后的肝细胞癌患者。

1.2.3 Atezolizumab Atezolizumab 属于人源化抗 PD-L1 的免疫球蛋白 G1 型的单克隆抗体，能促进 $CD8^+$T 细胞的抗肿瘤免疫应答能力，其作用与肿瘤组织的 PD-L1 表达水平正相关。2016 年 5 月 FDA 批准 atezolizumab 用于治疗转移性尿路上皮癌，成为 FDA 批准的首个治疗晚期膀胱癌的药物；同年 10 月，FDA 批准 atezolizumab 用于在含铂类药物化疗期间或之后进行性恶化的转移性 NSCLC。

1.3 LAG3

LAG3 抑制剂属于在活化的 T 细胞、B 细胞以及浆细胞样树突细胞中表达的免疫检查点分子。LAG3 的配体是主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅱ类分子[10]。在 $CD4^+$T 调节细胞中，LAG3 呈现选择性上调，无论在体外还是在体内，LAG3 对 T 调节细胞都具有负向调控效应。研究证实，LAG3 抑制剂（或者敲除 *LAG3* 基因）会逆转 T 细胞耗竭，并增强 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力；在卵巢癌和黑色素瘤患者中发现了大量抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞共表达 LAG3 和 PD-1[11-12]，目前 LAG3 抑制剂已进入Ⅰ期临床试验。

从上述的资料中，可以看到免疫检查点抑制剂的适应证在不断扩大，从黑色素瘤到各种实体瘤及血液系统肿瘤，且在恶性肿瘤治疗中的地位不断提高，从二线治疗方案向一线治疗方案过渡，且从肿瘤发生部位逐渐过渡到根据肿瘤标志物决定治疗药物。

目前已经上市的免疫检查点抑制剂均由国外制药企业研发，鉴于其表现出的卓越疗效和市场巨大潜力，我国的制药企业也在积极开展联合或自主研发之路，主要集中于 PD-1/PD-L1 抑制剂，且部分产品已经进入Ⅲ期临床研究阶段（见表 1）。

表1 我国目前正在研发的免疫检查点抑制剂

Table 1 Immune checkpoint inhibitors under development in China

药品名称	靶点	公司名称	研发阶段
camrelizumab	PD-1	恒瑞医药	Ⅲ期临床：非小细胞肺癌 Ⅱ期临床：肝细胞癌；霍奇金淋巴瘤 Ⅰ期临床：黑色素瘤；鼻咽癌
IBI308	PD-1	信达生物	Ⅲ期临床：非小细胞肺癌 Ⅱ期临床：食管癌；霍奇金淋巴瘤
JS001	PD-1	君实生物	Ⅱ期临床：膀胱癌；黑色素瘤 Ⅰ期临床：三阴乳腺癌；神经内分泌癌
KN035	PD-L1	思路迪	Ⅰ期临床：实体瘤
重组抗PD-L1全人单克隆抗体	PD-L1	基石药业	申报临床
ST-A1014	PD-L1	李氏大药厂	申报临床
KN004	CTL-A4	康宁杰瑞	申报临床

2 免疫检查点抑制剂相关心血管不良反应临床特点和诊断

免疫检查点抑制剂在表现出卓越疗效的同时，也伴随出现各种不良反应如皮肤毒性、肝毒性、肾毒性、肌肉骨骼毒性、内分泌毒性、神经毒性、肺毒性及心血管毒性。皮肤毒性是免疫治疗过程中最常见的不良事件，多数为 1～2 级不良反应，其中 CTLA-4 抑制剂的皮肤毒性发生率较高，约为 37%～70%，其次为 PD-1 抑制剂，约为 17%～37%[13-14]。内分泌毒性的发生率约为 10%，包括下垂体炎、甲状腺功能异常、肾上腺功能异常、糖尿病等[15]。肝脏毒性多见于 CTLA-4 单抗，表现为免疫相关性肝炎，其发生率为 2%～10%[16-17]。胃肠道毒性常表现为结肠炎，发生率为 8%～27%，常在治疗后 5～10 周发生，也有停药后出现者[18]。免疫相关性肺炎的发生率与既往是否接受过放疗密切相关，有胸部放疗史者免疫相关性肺炎发生率为 13%，而未接受过放疗者发生率仅 1%[19]。其他不良反应还有：免疫相关性肾脏损伤（主要包括肾炎或急性肾损伤）、血液系统不良反应（血液细胞减少）、眼毒性（葡萄膜炎、巩膜炎等）、肌炎、重症肌无力等[20]。

在所有不良反应中，最值得注意的是心血管不良反应，虽然其发生率低于其他不良反应，但其具有高度致死性特点[4,21-22]，其中严重致死性心肌炎的识别和处理将成为肿瘤科医生和心血管科医生的共同挑战。随着多个免疫检查点抑制剂即将在我国获批上市，将有大量患者接受此类药物治疗，因而有必要对这类药物的心血管毒性加以介绍，引起临床重视。

心血管不良反应的早期症状可能是非特异性的，

如疲劳、乏力，也可能出现胸痛、气短、下肢浮肿、肺水肿等相对特异的心血管疾病症状或体征，心电图可以发现各种形式的心律失常，如束支阻滞、房室传导阻滞、室性心动过速、心房颤动等，超声心动图表现为左室射血分数（LVEF）下降，临床诊断为心肌炎、心包炎、心包积液、心律失常和心力衰竭、肺动脉压力升高、心碎综合征、心肌梗死甚至心源性休克[21,23-26]，有时以肌炎（肌球蛋白异常、横纹肌溶解）、重症肌无力等为首发表现[27]。

一项研究统计了不同种类心血管不良反应的比例：1）按照心脏毒性类型分类：左心室收缩功能障碍、心碎综合征样表现、房颤、室性心律失常、心脏传导异常和心包积液比例分别为79%、14%、30%、27%、17%和7%；2）按照临床症状分类：呼吸困难、心悸、胸痛、心衰和心脏骤停比例分别为76%、14%、14%、83%和7%；3）心电图ST段、T波改变比例为39%[28]。另一项观察性研究显示，心肌炎患者出现肌钙蛋白升高、心电图异常和LVEF异常的比例分别为94%、89%和49%[29]。

关于免疫检查点抑制剂诱发的心肌炎发生率，各研究报道也有很大差异。在一项对5 347例患者的荟萃分析中，仅发生1例心肌炎，发生率不足0.02%[21]；而另一项回顾性分析结合影像学检查认为，心肌炎发生率更接近于1%[30]。有研究显示，接受ipilimumab或（和）nivolumab治疗时，严重心肌炎的发生率为0.09%，其中单药治疗患者心肌炎发生率为0.06%，联合治疗时上升至0.27%[22]。

同时，接受免疫检查点抑制剂治疗后出现心肌炎的时间差异也很大，17～75 d不等，平均时长为用药后34 d，81%的心肌炎出现在用药后3个月内[29,31]；也有患者在首次接受免疫检查点抑制剂治疗后即出现心肌炎的现象[32]。另一项研究101例严重心肌炎病例统计结果显示，接受治疗到发生严重心肌炎的中位时间间隔是27 d，76%的心肌炎在用药6周内就出现，间隔时间最短是5 d，病死率高达46%；与PD-1抑制剂单用组相比，接受PD-1抑制剂联合伊匹木单抗的患者出现心肌炎的症状更严重，病死率更高（67% *vs* 36%）[4]。

目前，免疫检查点抑制剂相关心肌炎的发生机制尚不清楚。可能涉及以下机制：T细胞可以靶向识别肿瘤、骨骼肌和心脏共有的抗原，或者相同的T细胞受体可以靶向相应的肿瘤抗原以及同源的肌肉抗原。换言之，在肿瘤和肌肉组织中，克隆的、高频的T细胞受体序列可能具有误导性，特异性T细胞受体能靶向非同源的抗原。针对免疫检查点抑制剂相关心肌炎的研究发现，在小鼠模型研究中，PD-1在心肌免疫反应中发挥了作用，并在T细胞介导的心肌炎模型中具有防止炎症和肌细胞损伤的作用[33-34]。小鼠PD-1的遗传缺失可导致由心肌肌钙蛋白Ⅰ的自身抗体引起的心肌病[35-36]。PD-L1在人和鼠心肌细胞中表达，而且在心肌损伤时表达水平增加，在炎症时心肌细胞中PD-L1表达上调可能是细胞因子介导的一种心脏保护性机制[22]。此外，有研究发现心肌和肿瘤中的淋巴细胞显示出T细胞受体（T-cell receptor，TCR）的克隆性，表明心脏和肿瘤可以共享由相同T细胞克隆识别的抗原，从而导致自身免疫性淋巴细胞性心肌炎[37]。因此，临床对于心肌炎的确切发生机制尚需进一步的研究。

根据Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）4.03标准，免疫检查点抑制剂诱发的心肌炎可分为4级（见表2），病理特点是心肌内大量T淋巴细胞浸润，主要为$CD3^+$和$CD8^+$T淋巴细胞[22,29,38]。

表2 抗癌治疗不良事件CTCAE 4.03标准心肌炎分级

Table 2 Grading of myocarditis as adverse event in anti-cancer therapy by CTCAE4.03 Criteria

心肌炎分级	判定标准
1级	无症状，但实验室检查[肌钙蛋白Ⅰ（TnI）、B型钠尿肽（BNP）]异常或心电图异常或心脏影像学异常
2级	实验室检查异常伴有轻度到中等活动或用力时出现症状
3级	静息状态下或轻微活动或用力时出现严重症状，需要医学干预
4级	危及生命，需要紧急治疗（例如：持续静脉治疗或机械辅助循环支持）

免疫检查点抑制剂所致心肌炎，由于症状、体征和实验室检验、影像检查均无特异性，因此诊断较为困难，确定诊断需要心内膜下心肌活检证实，但实际临床工作中，无论是患者意愿，还是医疗机构能力，可完成心内膜下心肌活检的病例极为有限，因而最终多为临床专家诊断。如临床症状提示心肌炎，应立即咨询心脏病专家，并完善检验检查如血常规、血沉、C反应蛋白、心脏标记物、心电图、心脏超声甚至心脏

核磁共振成像等[39]。结合相关研究及笔者体验，本中心提出以下诊断标准：1）接受免疫检查点抑制剂治疗史；2）心肌标记物如 TnI 和 BNP 升高（排除其他原因所致）；3）胸痛、心悸、气短、浮肿等症状和体征；4）心脏超声显示左室扩张、形态异常、室壁运动异常，收缩功能障碍等；5）心肌活检证实 T 淋巴细胞浸润；6）伴有或不伴有其他器官免疫性损伤。

符合以上第 1、2 条即可疑诊免疫检查点抑制剂诱发的心肌炎，如合并第 5 条则可确定诊断为心肌炎。

3 免疫检查点抑制剂诱发心肌炎的治疗

一旦考虑诊断为免疫检查点抑制剂所诱发的心肌炎，激素治疗是核心方案，受到《美国国立综合癌症网络临床实践指南：免疫治疗相关毒性管理》《欧洲肿瘤内科学会临床实践指南：免疫治疗毒性管理》《美国临床肿瘤学会实践指南：免疫检查点抑制剂治疗相关不良事件管理》《癌症免疫治疗协会共识推荐：免疫检查点抑制剂相关毒性管理》等的一致推荐[20,39-41]。目前对于出现 1～2 级心肌炎，是否需要停药，意见并不统一[29-30,41]，笔者认为无论何种推荐都缺乏循证医学证据，应该由多学科专家和患者充分探讨风险和获益后作出决定，如继续应用则应该密切观察患者的症状变化及加强心电、心肌标记物监测频率。3 级心肌炎建议永久停用免疫检查点抑制剂，应用甲基强的松龙/强的松（1～2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$），直至心功能恢复到基线状态，然后 4～6 周内逐渐减量停用；4 级心肌炎必须永久停用免疫检查点抑制剂，大剂量激素（1 g 甲基强的松龙）冲击后继续上述方案，直至心功能恢复[39]。

如果激素治疗效果不佳，可以考虑应用其他免疫抑制剂，如吗替麦考酚酯或他克莫司或英夫利昔单抗[39-40]。吗替麦考酚酯能够特异性地抑制淋巴细胞的嘌呤合成途径中的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶（IMPDH）的活性，具有抑制淋巴细胞增殖的作用，常规适应证为预防性接受同种异体肾脏或肝脏移植的患者的器官排斥反应，也可用于免疫检查点抑制剂所致的心肌炎，但目前不推荐单独使用，应该与激素联合应用，每次 0.5～1.5 g，每天 2 次。他克莫司（又称 FK506）是从链霉菌属中分离出的发酵产物，其化学结构属 23 元大环内酯类抗生素，是一种新型强力的免疫抑制剂，通过抑制白细胞介素-2 的释放，从而起到抑制 T 淋巴细胞的作用，是肝、肾移植中抗排斥反应的一线用药。临床试验也发现其对其他器官包括心、肺、肠、骨髓等的移植排斥反应也有很好的疗效[42-43]。英夫利昔单抗是人鼠嵌合型单克隆抗体，能特异性阻断肿瘤坏死因子 α（TNFα），通过静脉注射给药，与 TNFα 高效特异性结合，原用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和克罗恩病，新近报道 1 例接受纳武利尤单抗治疗后出现严重心肌炎、心力衰竭合并心源性休克的患者，在接受体外膜肺氧合（ECMO）支持和大剂量激素的基础上，先后 3 次给予英夫利昔单抗（5 $mg \cdot kg^{-1}$），最终获得救治[44]。

抗胸腺细胞球蛋白是一种多克隆抗体，用于包括同种异体移植排斥和再生障碍性贫血的治疗，通过补体依赖的细胞裂解诱导 T 淋巴细胞消耗而逆转急性同种异体移植物排斥反应。有报道应用抗胸腺细胞球蛋白成功挽救 1 例免疫检查点抑制剂诱发重症心肌炎患者，该病例给药方案为第 1 日抗胸腺细胞球蛋白 500 mg，此后每日增加 250 mg，同时每日监测分化抗原簇 2（cluster of differentiation 2，CD2）计数和 CD3 计数（直至下降到 50～100 个/μL），总疗程 5 d[45]。抗胸腺细胞球蛋白也成功用于治疗 2 例因伊匹单抗诱发的严重肝毒性不良反应[46-47]。

其他治疗包括限制体力活动，心功能稳定后开始应用 β-受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂，控制心律失常等[48]，对于出现严重血液动力学异常且药物无法纠正的患者，需要机械辅助装置以维持治疗。经过积极规范的内科治疗仍然不能脱离辅助循环支持的患者，心脏移植是最终的治疗手段。

4 免疫检查点抑制剂所致心脏毒性的监测

虽然在临床试验中报道的心脏毒性发生率很低（＜1%）[21-22]，但在现实医疗环境中报道的严重心脏毒性病例呈增多趋势[3-4]。研究显示，仅 2017 年文献报道的严重心肌炎病例是过去 7 年总和的 3 倍，且一旦发生严重心脏毒性反应，死亡率高达 46%[4]。随着免疫检查点抑制剂品种的增多，治疗费用的下降，适应证的不断扩展和治疗地位的不断提高，越来越多的患者开始接受免疫检查点抑制剂的治疗，预计发生这一严重心脏毒性反应的患者将进一步增多。因此，为减少此类严重不良反应和死亡风险，有必要对免疫检查点抑制剂的心脏毒性反应进行常规监测，监测流程见图 1。

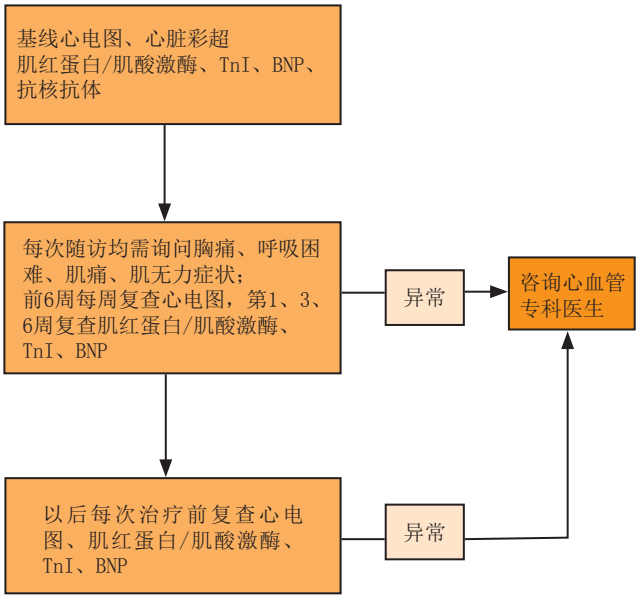

图1 免疫检查点抑制剂心脏毒性监测流程图

Figure 1 Diagram of cardiotoxicity monitoring during immune checkpoint inhibitors treatment

如图 1 所示，在接受免疫检查点抑制剂治疗前，强调对所有患者做心电图、心脏彩超和心脏标记物检测以作为基线对照，由于相当一部分患者在使用免疫检查点抑制剂后出现心肌炎的同时常合并肌炎，因此基线时也需要测定肌红蛋白/肌酸激酶。此外，在开始应用免疫检查点抑制剂前也建议测定抗核抗体，如果患者存在自身免疫疾病，则应用此类药物时应该更加谨慎以预防免疫相关不良事件的发生。与心脏标志物相比，心电图价格低廉且在社区医院也可完成，因而心电图适合作为早期高频度复查的工具，需要特别强调的是应重视心电图的动态改变，这是因为心脏毒性早期时，心电图变化往往是非特异的，如 ST-T 改变、左前分支传导阻滞、右束支传导阻滞、Ⅰ度房室传导阻滞等，这在临床中非常常见，容易被医生所忽略，如果与基线对比，有任何新出现的异常均值得重视，应及时咨询心血管专科医生，必要时检测肌钙蛋白和肌红蛋白 / 肌酸激酶以排除心肌炎和肌炎。

此外，准备接受免疫检查点抑制剂的患者应该接受不良反应教育，以早期自我识别心脏毒性相关症状和体征，避免进展到无法挽回的境地。

5 结语

近年来随着张运院士、韩雅玲院士的大力呼吁，肿瘤心脏病学的理念逐渐深入人心，其重要的研究内容之一就是各种抗肿瘤治疗方法（手术、放疗、化疗、分子靶向、免疫治疗等）诱发心血管损伤的预防、监测与管理，免疫检查点抑制剂所致的心肌炎则是肿瘤心脏病学的典型案例，在贯穿免疫检查点抑制剂治疗过程中都需要有肿瘤学专家、心血管专家、临床药学专家、护理人员及患者等的共同参与，以平衡患者肿瘤治疗的风险和获益，及时发现和处理各种心血管不良反应，避免出现治疗肿瘤却加速患者死亡的矛盾现象。

鉴于目前国内大型肿瘤专科医院中仅有哈尔滨医科大学附属肿瘤医院和重庆市肿瘤医院建立了专门的肿瘤心脏病学团队，绝大多数肿瘤学科专家虽然接触到这一理念，但尚缺乏相关的心血管知识，无法为患者提供更优质的治疗服务，黑龙江省肿瘤心脏病诊疗中心拟成立肿瘤心脏病学会诊联盟，利用互联网支持，嵌入智能远程听诊器、远程实时心电监测等手段，打造远程肿瘤心脏病学会诊平台，为全国的大型肿瘤专科医院提供专业的肿瘤心脏病会诊服务，提供诊疗建议，以期为肿瘤心脏病学在中国真正落地并普惠肿瘤患者迈出坚实的一步。

[参考文献]

[1] McNutt M. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1417.

[2] Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro J M, *et al*. Classification of current anticancer immunotherapies[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(24): 12472-12508.

[3] Wang D Y, Okoye G D, Neilan T G, *et al*. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(3): 21.

[4] Moslehi J J, Salem J E, Sosman J A, *et al*. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.

[5] Ito A, Kondo S, Tada K, *et al*. Clinical development of immune checkpoint inhibitors[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 605478.

[6] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, *et al*. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.

[7] Shi L, Chen S,Yang L, *et al*. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell

immune suppression in patients with hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 74.

[8] Chen R, Armand P, Fanale M A, *et al*. Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) for relapsed/refractory classical Hodgkin Lymphoma (r/r cHL): keynote-087[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(suppl 2): 146.

[9] Weber J S, D'Angelo S P, Minor D, *et al*. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384.

[10] Shih K, Arkenau H T, Infante J R. Clinical impact of checkpoint inhibitors as novel cancer therapies[J]. *Drugs*, 2014, 74(17): 1993-2013.

[11] Matsuzaki J, Gnjatic S, Mhawech-Fauceglia P, *et al*. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific $CD8^+$ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107: 7875-7880.

[12] Baitsch L, Legat A, Barba L, *et al*. Extended co-expression of inhibitory receptors by human CD8 T-cells depending on differentiation, antigen-specificity and anatomical localization[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30852.

[13] Eggermont A M, Chiarion-Sileni V, Grob J J, *et al*. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 522-530.

[14] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.

[15] Barroso-Sousa R, Barry W T, Garrido-Castro A C, *et al*. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.

[16] Plimack E R, Bellmunt J, Gupta S, *et al*. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 212-220.

[17] D'Angelo S P, Larkin J, Sosman J A, *et al*. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 226-235.

[18] Gupta A, De Felice K M, Loftus E V, *et al*. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(4): 406-417.

[19] Shaverdian N, Lisberg A E, Bornazyan K, *et al*. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903.

[20] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, *et al*. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.

[21] Ederhy S, Voisin A L, Champiat S. Myocarditis with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 290-291.

[22] Johnson D B, Balko J M, Compton M L, *et al*. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.

[23] Laubli H, Balmelli C, Bossard M, *et al*. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 11.

[24] Heinzerling L, Ott P A, Hodi F S, *et al*. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 50.

[25] Geisler B P, Raad R A, Esaian D, *et al*. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 4.

[26] Kanz B A, Pollack M H, Johnpulle R, *et al*. Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 60.

[27] 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.

[28] Escudier M, Cautela J, Malissen N, *et al*. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2085-2087.

[29] Mahmood S S, Fradley M G, Cohen J V, *et al*. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.

[30] Zimmer L, Goldinger S M, 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.

[31] Porter D L, Levine B L, Kalos M, *et al*. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 725-733.

[32] Norwood T G, Westbrook B C, Johnson D B, *et al*. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 91.

[33] Cheng F , Loscalzo J. Autoimmune cardiotoxicity of cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(2): 77-78.

[34] Tarrio M L, Grabie N, Bu D X, *et al*. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 4876-4884.

[35] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, *et al*. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. *Science*, 2001, 291(5502): 319-322.

[36] 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.

[37] Varricchi G, Galdiero M R, Tocchetti C G, Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: cardio-oncology meets immunology[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 1989-1992.

[38] Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, *et al*. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(10): e003514.

[39] Thompson J A. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018 , 16(5S): 594-596.

[40] Haanen J, Carbonnel F, Robert C, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 119-142.

[41] Brahmer J R, Lacchetti C, Schneider B J, *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.

[42] Gueta I, Markovits N, Yarden-Bilavsky H, *et al*. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018. Doi: 10.1111/ajt.15016.

[43] Lee C M, Lee Y T, Jeng L B, *et al*. Monotherapy with tacrolimus for heart and liver transplant: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(3): 980-981.

[44] Frigeri M, Meyer P, Banfi C, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(1): 92.

[45] Tay R Y, Blackley E, McLean C, *et al*. Successful use of equine anti-thymocyte globulin (ATGAM) for fulminant myocarditis secondary to nivolumab therapy[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(7): 921-924.

[46] Chmiel K D, Suan D, Liddle C, *et al*. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 237-240.

[47] Ahmed T, Pandey R, Shah B, *et al*. Resolution of ipilimumab induced severe hepatotoxicity with triple immunosuppressants therapy[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2014208102.

[48] Asnani A. Cardiotoxicity of immunotherapy: incidence, diagnosis, and management[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(6): 44.

[专家介绍] 张志仁：龙江学者特聘教授、博导、主任医师。现任黑龙江省医学科学院代谢疾病研究所所长，哈医大附属肿瘤科研、外事主管领导、心内科主任。先后在哈医大、美国 Emory 大学和美国南卡州立医科大学从事心内科诊疗和科研工作 33 年。研究方向：离子通道功能在高血压中的作用及机制；心肌肥厚与重构；肿瘤心脏病的发生机制及防治。在 *Journal of Hepatology*、*Hypertension*、*Diabetes*、*Journal of the American Society of Nephrology*、*British Journal of Pharmacology*、*Journal of American Heart Association* 等杂志上发表 SCI 收录论文 64 篇。主持和参加 973 子课题各 1 项，获国家自然科学基金资助重大研究计划重点支持项目和重大国际合作项目各 1 项，面上项目 3 项，省部级课题 3 项。累计获得科研资助 1 100 余万元。担任中华医学会临床药学分会常委；中国医师协会心血管内科医师分会常委、中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专委会副主委；中国药理学会心血管药理分会常委；黑龙江省、医学会临床药学分会及肿瘤心脏学分会主任委员等。担任 *Frontiers in Integrative and Regenerative Pharmacology* 杂志副主编，*Frontiers in Renal and Epithelial Physiology* 杂志编委。