

免疫检查点抑制剂相关暴发性心肌炎的研究进展*

张晶 都乐 秦晓涵 王辉 郭潇潇*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科,北京 100730

摘要 免疫检查点抑制剂(ICI)通过阻断肿瘤细胞的免疫逃逸,恢复机体T淋巴细胞的抗肿瘤活性而显著改善了恶性肿瘤患者的生存率,是近年来肿瘤治疗领域革命性的突破。但是ICI的作用并非特异性地针对肿瘤细胞,其诱发的免疫反应过度活跃可能会导致多种组织器官的免疫相关不良事件,其中ICI相关暴发性心肌炎发生率虽低,但病情进展迅速,死亡率极高。随着ICI药物适应证的持续增加和用药患者规模的愈加庞大,预计ICI相关暴发性心肌炎的发生率也会随之增加,因此临床医生对该疾病应充分认识。本文综述了近年来ICI相关暴发性心肌炎的流行病学、发病机制及临床诊治等领域的研究进展。

关键词 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件;心血管毒副作用;暴发性心肌炎

中图分类号 R542.2⁺1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20220602

Progress in diagnosis and treatment of fulminant myocarditis related to immune checkpoint inhibitors ZHANG Jing, DU Le, QIN Xiao-han, WANG Hui, GUO Xiao-xiao*. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China
Corresponding author: GUO Xiao-xiao, Email: xiaoxiaoguopumch@163.com

Abstract The advent of immune checkpoint inhibitors (ICI) has revolutionized the treatment of malignant tumors, which can restore the anti-tumor activity of T-lymphocytes by blocking tumor cell immune escape, thus significantly improving the survival of patients with malignant tumors. However, ICI do not specifically target tumor cells, and they can also cause immune-related adverse events in a variety of tissues and organs by inducing an overactive immune response. Although the incidence of ICI-related fulminant myocarditis is low, the disease progresses rapidly with a high mortality rate. As the number of patients taking ICI continues to grow, cases of ICI-associated fulminant myocarditis are expected to increase. Therefore, clinicians should be fully aware of it. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, and clinical management of ICI-associated fulminant myocarditis in recent years.

Key words Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events; Cardiovascular toxicities; Fulminant myocarditis

恶性肿瘤的免疫治疗是近年来肿瘤治疗领域的研究热点,随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI)成功进入临床,这类药物的疗效给越来越多的恶性肿瘤患者带来了新的希望。免疫检查点是指T淋巴细胞为维持免疫稳态表达的多种抑制性受体,包括程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1,PD-1)、细胞毒性淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic lymphocytes antigen-4,CTLA-4)等^[1]。肿瘤细胞通过表达程序性细胞死亡蛋白配体-1(PD-L1)与PD-1结合,或通过抗原呈递细胞(antigen presenting cell,APC)与CTLA-4结合,抑制T细胞活化,负性调控T细胞对肿瘤细胞的免疫反应,实现免疫逃逸^[2]。ICI则可阻断PD-1或CTLA-4与其配体结合,阻断负向调控信号通路,恢复T细胞的功能活性,增强机体对肿瘤细胞的免疫杀伤作用^[2]。然而,由于ICI作用的非特异性,其

抗肿瘤的同时可能会引发不同程度的免疫相关不良事件(immune-related adverse events,irAE)^[3],全身组织器官均可能受累,其中ICI相关心肌炎是最危险的irAE,其暴发型尤其凶险,病情进展迅速、死亡率极高^[4]。截至2022年上半年已有十余种ICI药物在我国上市,药物适应证持续增加,用药患者规模也愈加庞大,预计ICI相关暴发性心肌炎的发病率也会随之增加,因此临床医生对此应高度重视且充分认识。本文就近年来ICI相关暴发性心肌炎的流行病学、发病机制及临床诊治等作一综述。

ICI相关急性心肌炎的流行病学及暴发性心肌炎定义

早期对WHO药物安全监察数据库的回顾性统计分析认为ICI相关心血管不良事件的发生率较低(0.06%~3.8%)^[5],主要包括各类心律失常(0.9%)、心力衰竭(0.72%)、心肌梗死(0.53%)、

*基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-JB-007);国家自然科学基金(82170397);中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-A-182,2022-PUMCH-B-098);中央高校基本科研业务费(3332022112)

*通信作者:郭潇潇,E-mail:xiaoxiaoguopumch@163.com,北京市东城区帅府园1号

心源性猝死/休克(0.43%)、心肌炎(0.39%)和心包疾病(0.3%)等。随着ICI的广泛应用和临床医师对心血管副作用识别能力的提升,ICI相关心脏不良事件的报道逐年增加。2021年一项基于丹麦全国人口的回顾性队列研究发现,应用PD-1抑制剂治疗的肺癌患者因心律失常、心肌或心包炎、心力衰竭或心血管原因死亡等严重心脏事件入院的1年绝对风险为9.7%,应用PD-1抑制剂和应用CTLA-4抑制剂治疗的黑色素瘤患者因上述严重心脏事件入院的1年绝对风险分别为6.6%和7.5%^[6],这表明ICI相关心脏不良事件的实际发生率可能远高于预估。

急性心肌炎是irAE中最危险的不良事件,发病中位时间为ICI用药后34d^[7],发病率较低(0.09%~2.4%),但死亡率很高(50%)^[5,8];与ICI单药治疗比较,ICI联合治疗相关急性心肌炎的死亡率更高(67% vs 36%, $P=0.008$)^[9]。暴发性心肌炎是急性心肌炎的严重和特殊类型,心肌炎症反应出现后病情迅速进展,短期内出现血流动力学异常(泵衰竭和循环衰竭)以及严重的心律失常,并可能伴有呼吸衰竭和肝肾功能衰竭,病死率极高^[10,11],但目前还缺乏针对ICI相关暴发性心肌炎的流行病学数据。

ICI相关暴发性心肌炎的发病机制

ICI相关暴发性心肌炎的发生机制尚不明确,目前认为潜在的损伤是发病的起始因素^[12]。肿瘤患者接受放疗、化疗或肿瘤切除等治疗后,可能会诱发心脏和其他正常组织的损伤,受损组织释放的自身抗原可被自身反应性B细胞识别,B细胞在ICI导致的机体慢性炎症环境中进一步被激活而产生自身抗体,通过抗体依赖的细胞毒性作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity,ADCC)导致心肌细胞坏死和炎症反应^[13]。受损的组织也可同时释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns,DAMPs)激活机体针对自身抗原的免疫应答,而这些DAMPs和来自其他组织的自身抗原会与心脏和骨骼肌的抗原发生交叉反应,导致心脏进一步损伤。此外ICI也可直接识别心肌细胞表达的PD-L1,并通过补体依赖的细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity,CDC)或ADCC促进细胞死亡,诱发后续的严重炎症反应^[14]。

ICI相关暴发性心肌炎的临床表现

ICI相关心肌炎的临床表现异质性较大,轻者可

毫无症状,而重者表现为恶性心律失常或快速进展的心力衰竭^[11,15]。心肌炎患者多于ICI单药治疗后6周内、联合治疗后2周内出现非特异性的胸痛、乏力、心悸等症状,暴发性心肌炎的症状数天迅速进展,部分出现心源性休克,部分表现为持续性室速、室颤或严重的房室传导阻滞等严重心律失常。患者多数血清肌钙蛋白升高,脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)/N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)进行性升高。心电图可有类急性心肌梗死的ST段抬高或压低样表现,部分导联R波消失Q波形成,可合并各种心律失常。

超声心动图可见节段或弥漫性室壁运动减低,左室或双心室射血分数下降,心腔大小多正常,少数伴较为严重的瓣膜关闭不全,部分射血分数正常的患者可见左室整体纵向应变下降^[16]。心脏增强磁共振(cardiac contrast-enhanced magnetic resonance,CMR)可见心肌水肿和/或延迟强化^[17],心内膜活检(endomyocardial biopsy,EMB)组织病理可见心肌淋巴细胞、巨噬细胞浸润,心肌细胞坏死,伴或不伴纤维化,免疫组化可见CD3+T细胞、CD68+巨噬细胞等^[17]。

ICI相关暴发性心肌炎的诊断

由于临床表现的异质性和病情进展的急进性,ICI相关暴发性心肌炎的快速且准确诊断极具挑战,通常是排他性诊断。ICI治疗后一旦患者出现非特异性的症状,如乏力、胸闷、心悸、肌肉酸痛等,应尽快完成血清学指标(肌钙蛋白、BNP、血沉、C反应蛋白)、心电图和超声心动图等无创评估。怀疑存在心肌炎的患者可进一步行CMR检查,有条件时应行EMB明确诊断。近期有医学中心报道⁶⁸Ga-DOTA-生长抑素受体-正电子发射断层扫描能识别更早期的ICI相关心肌炎症,且核素摄取值与肌钙蛋白、白介素-6等因子水平有强相关性^[18]。

有条件完成CMR和/或EMB的患者首先评估是否符合以下2种心肌炎诊断标准^[19]:①EMB组织病理见炎细胞浸润伴心肌细胞非缺血性坏死、空泡样改变(Dallas标准),同时免疫组化示CD45+白细胞 ≥ 14 个/ mm^2 、CD3+T细胞 ≥ 7 个/ mm^2 、单核细胞 ≤ 4 个/ mm^2 ^[17]。②CMR符合改良Lake Louise的2条主要标准^[20]:1)心肌水肿-局部T2高信号、或T2加权成像示整体T2信号强度比 ≥ 2.0 、或局部/整体T2弛豫时间增加;2)非缺血性心肌损伤-局部/整体T1弛豫时间增加、或局部/整体细胞外容积

增加、或延迟强化扫描示非缺血性高信号区,同时临床综合征符合心肌炎且合并以下其中一项:a. 心脏损伤生物标志物升高;b. 心肌-心包炎的心电图证据。暴发性心肌炎患者多数血流动力学不稳定,病情危重,常常没有条件出病室接受 CMR 检查,多数医疗机构也没有床旁完成 EMB 的经验,此时临床医生可考虑依据床旁超声心动图及临床症状作出急性暴发性心肌炎的临床诊断^[19];超声心动图出现不能用其他诊断(如急性冠脉综合征、应激性心肌病、脓毒症)解释的室壁运动异常并满足以下所有条件:a. 临床综合征符合心肌炎;b. 心脏损伤标志物升高;c. 心肌-心包炎的心电图证据;d. 血管造影或其他检查排除阻塞性冠状动脉疾病。

由于恶性肿瘤患者多为中老年人,很多合并冠心病危险因素且处于高凝状态,因此当疑似心肌炎时应首先与其他心血管急症相鉴别,如急性心肌梗死、急性肺栓塞、主动脉夹层等;还要注意与 ICI 引起的其他心脏损害相鉴别,如应激性心肌病、心包炎、单纯心律失常、ICI 相关其他系统不良反应引起的心脏表现等;考虑心肌炎时,引起炎症的其他潜在病因,如病毒性、中毒性、放射性等也需排除。

ICI 相关暴发性心肌炎的治疗

由于目前尚无相关的前瞻性研究,因此 ICI 相关暴发性心肌炎的治疗多为经验性^[21]。主要处理原则为,立即停用 ICI,开始包括大剂量糖皮质激素在内的免疫抑制治疗,强有力的对症支持治疗^[22~25]。患者应绝对卧床,并持续心电监护:①立即开始大剂量糖皮质激素冲击治疗(甲泼尼龙 1 g/d)共 3 d,同时静脉注射免疫球蛋白(10~20 g/d)共 3~5 d。2020 年 Circulation 杂志发表的一项纳入 23 个中心的回顾性研究强调了糖皮质激素应用时机和高剂量的重要性,研究发现无论剂量高低入院 24 h 内即应用甲泼尼龙治疗的患者后期主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的风险均显著低于其他组,其中入院 24 h 内接受高剂量甲泼尼龙(1 g/d)治疗的患者在所有组中预后最佳^[26,27]。②疾病早期出现难治迹象时,应考虑加用其他免疫抑制剂,如抗胸腺细胞球蛋白、他克莫司、英夫利昔单抗或霉酚酸酯等,近期有一些个案报道血浆置换或其他抗炎症因子的生物制剂如 CD24Fc 重组融合蛋白、利妥昔单抗、托珠单抗、托法替尼、阿伦单抗、阿贝西普等也可能有效^[28~30],但上述药物的临床有效性还有待较大规模的队列研究

证实。③对症支持^[31]。高度传导阻滞的患者应尽早开始临时心脏起搏治疗,室性心律失常需进行积极抗心律失常药物治疗;心力衰竭患者应同时进行心力衰竭的管理和血流动力学支持,必要时尝试主动脉内球囊反搏或体外膜肺氧合支持治疗^[32~34]。

ICI 相关暴发性心肌炎强调多学科会诊,肿瘤科医师与心脏科医师(心力衰竭,移植、电生理专业)、重症医学科医师等进行早期咨询和联合管理非常重要。

ICI 相关暴发性心肌炎的预警

目前尚无指南明确 ICI 相关暴发性心肌炎的高危人群,但临床医生应对下述人群严密监测,早期发现病情变化以改善患者预后。首先,联合应用 ICI 药物(PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂)的患者一旦患有急性心肌炎病情常更严重^[35]。其次,应用 ICI 药物后心肌炎出现更早(中位发病时间 18 d vs 60 d)的患者可能更容易进展为危重症^[35]。另外,有心力衰竭病史和瓣膜病病史的患者一旦发生心肌炎,血流动力学加重的风险更高,需密切关注^[36]。合并多系统 irAE 如骨骼肌肌炎、重症肌无力的患者,常常心肌炎病情进展迅速,也需格外关注^[35]。

一旦发生暴发性心肌炎,高水平血清肌钙蛋白、室性心律失常、2 度或 3 度房室传导阻滞、左室整体纵向应变降低、室间隔延迟强化等是心源性猝死、心源性休克等 MACE 的独立预测因素^[16,37,38],而血清生长刺激表达基因 2 蛋白(growth stimulation expressed gene, ST2)、炎症因子等与此类心肌炎预后的相关性尚无报道,此外住院期间左室射血分数恢复时间长与暴发性心肌炎不良预后的关系也仍需进一步证实^[39]。

总 结

ICI 相关暴发性心肌炎虽不常见,却是 ICI 最危险的不良反应。多数患者在第 1 次或第 2 次 ICI 用药后发病,但也有用药半年以上发病的个案报道,因此用药期间肿瘤科医生应时刻保持警惕。对于接受 ICI 治疗的患者,建议在用药前 6 周内每 2 周及之后的每次用药前完善心血管相关检查(肌钙蛋白、BNP、心电图、超声心动图)并观察有无动态变化,一旦临床怀疑发生心肌炎则进一步深入检查,与其他常见心血管急症相鉴别,及时开展肿瘤科、心内科、重症医学科等多学科协作,以期尽快确诊开始治疗。

ICI 相关暴发性心肌炎的诊治效果目前还不尽如人意,未来应着重在诊断和治疗策略方面开展相关研究,以改善患者预后。

参考文献

- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8):486-499.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1974-1982.
- 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.
- 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.
- 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.
- D'souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16):1621-1631.
- Menazza S, Aponte A, Sun J, et al. Molecular signature of nitroso-redox balance in idiopathic dilated cardiomyopathies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9):e002251.
- Esposito R, Fedele T, Orefice S, et al. An emergent form of cardiotoxicity: acute myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6):785.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124):933.
- Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(6):e69-e92.
- 中华医学会心血管病学分会精准医学学组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 成人暴发性心肌炎工作组. 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(6):443-453.
- Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, et al. A systematic review of the mechanisms involved in immune checkpoint inhibitors cardiotoxicity and challenges to improve clinical safety [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:851032.
- Haanen JB, Robert C. Immune checkpoint inhibitors [J]. *Prog Tumor Res*, 2015, 42:55-66.
- Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):738.
- 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.
- 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.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(33):2636-2648, 2648a-2648d.
- Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10):e003594.
- Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology [J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91.

- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24):3158-3176.
- 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10):627-632.
- 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 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):12.
- 汪道文, 惠汝太. 推行暴发性心肌炎处理的中国方案, 挽救更多生命 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3):212-218.
- 惠汝太. 暴发性心肌炎处理: 中国方案简便易行, 疗效显著, 亟需推广 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(1):1-10.
- Hang W, Chen C, Seubert JM, et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):287.
- Liu Z, Fan Y, Guo J, et al. Fulminant myocarditis caused by immune checkpoint inhibitor: a case report and possible treatment inspiration [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(3):2020-2026.
- 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.
- Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4):e004699.
- Liu X, Wu W, Fang L, et al. TNF- α inhibitors and other biologic agents for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:922782.
- Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7):495-508.
- Li S, Xu S, Li C, et al. A life support-based comprehensive treatment regimen dramatically lowers the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis: a multiple center study [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3):369-380.
- Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(3):169-193.
- 揭英纯, 蒋溢为, 梁克纪, 等. 机械循环支持联合免疫调节治疗暴发性心肌炎的单中心真实世界研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3):277-281.
- Zhou N, Zhao Y, Jiang J, et al. Impact of mechanical circulatory support and immunomodulation therapy on outcome of patients with fulminant myocarditis: Chinese registry of fulminant myocarditis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):350.
- Cautela J, Zerriouh S, Gaubert M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001887.
- Laenens D, Yu Y, Santens B, et al. Incidence of cardiovascular events in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29):3430-3438.
- Xu Y, Song Y, Liu X, et al. Prediction of major adverse cardiac events is the first critical task in the management of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(9):902-905.
- Cadour F, Cautela J, Rapacchi S, et al. Cardiac MRI features and prognostic value in immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis [J]. *Radiology*, 2022, 303(3):512-521.
- 蒋建刚, 刘超, 崔广林, 等. 暴发性心肌炎患者的长期预后及心功能受损的危险因素分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3):263-269.