



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的诊治进展及管理策略

艾罗燕, 余一祎

引用本文:

艾罗燕, 余一. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的诊治进展及管理策略[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 917-921.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200561>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 903-908 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200578>

真实世界中50例免疫检查点抑制剂相关严重不良反应分析

Analysis of 50 cases of severe adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors in the real world

中国临床医学. 2020, 27(6): 938-944 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201356>

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922-925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events

中国临床医学. 2020, 27(6): 931-937 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200716>

免疫检查点抑制剂治疗的肝脏毒性管理

Management of hepatotoxicity related to immune checkpoint inhibitors treatment

中国临床医学. 2020, 27(6): 926-930 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200562>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200561

免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的诊治进展及管理策略

艾罗燕^{1,2,3}, 余一祎^{1,2,3*}

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032
2. 复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心, 上海 200032
3. 复旦大学附属中山医院循证医学中心, 上海 200032

[摘要] 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)给肿瘤治疗带来了翻天覆地的变化,标志着免疫治疗新时代的开启。与此同时,免疫治疗相关不良反应报道也日趋增多。免疫相关心脏不良反应虽发生率较低,但病死率极高,严重影响肿瘤患者临床转归。患者可表现为乏力、气促、胸痛、心悸等症状。实验室指标可见肌钙蛋白、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等升高。心电图显示可有新发的传导阻滞。心脏核磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)显示心肌炎表现。约半数患者超声心动图示左室射血分数 $<50\%$ 。心内膜心肌活检作为诊断的金标准,常见组织学表现为以T细胞为主的淋巴细胞浸润。治疗上以早期应用足量激素为主,可酌情使用英夫利昔单抗、免疫球蛋白等免疫抑制剂。对使用ICIs的所有患者,尤其是伴有糖尿病病史、自身免疫性疾病病史或联合治疗的患者,用药早期建议严密监测心悸、气促、乏力等症状以及肌钙蛋白、NT-proBNP等指标。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;心脏相关不良反应;管理策略;类固醇激素

[中图分类号] R 246.5 **[文献标志码]** A

Management of cardiac adverse events related to immune checkpoint inhibitors

AI Luo-yan^{1,2,3}, YU Yi-yi^{1,2,3*}

1. Department of Medical Oncology, Cancer Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Department of Cancer Prevention Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
3. Department of Evidence-Based Medicine Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have greatly improved clinical outcomes in multiple cancer types and are regarded as a new beginning of cancer immunotherapy. However, high-grade immune-related adverse events can occur. Cardiotoxic effects are not common, but are often serious complications with a relatively high mortality. Patients may have symptoms of fatigue, shortness of breath, chest pain, and palpitation. The laboratory indexes showed the increase of troponin and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). The electrocardiogram shows that there may be a new conduction block. Cardiac magnetic resonance (CMR) shows myocarditis, and about half of the patients show left ventricular ejection fraction less than 50% by echocardiography. Endocardial biopsy is the gold standard for diagnosis, and the common histological manifestation is lymphocyte infiltration dominated by T cells. Early use of sufficient steroids is the main treatment, and immune-suppressants such as infliximab and immunoglobulin can be used as appropriate. For all patients using ICIs, especially those with a history of diabetes, autoimmune disease or combined treatment, it is recommended to closely monitor the symptoms such as palpitation, shortness of breath, fatigue and troponin, NT-proBNP and other indexes in the early stage of treatment.

[Key Words] immune checkpoint inhibitors; cardiotoxic effects; management; steroids

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和程序性死亡因子-1(programmed death

[收稿日期] 2020-03-14 **[接受日期]** 2020-05-26

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金(19DZ1910102), 2020 复旦大学附属中山医院智慧医疗专项基金(2020ZHXS02). Supported by Fund of Shanghai Science and Technology Commission (19DZ1910102) and Special Fund for Intelligent Medicine in Zhongshan Hospital, Fudan University(2020ZHXS02).

[作者简介] 艾罗燕, 博士, 主治医师. E-mail: storysparrow@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-52303355, E-mail: yu.yiyi@zs-hospital.sh.cn

1,PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂通过对 T 细胞的调控,恢复 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力,抑制肿瘤生长,成为近年来肿瘤研究领域的重大突破。这使得原本有效药物极少的晚期黑素瘤患者有治愈的可能。ICIs 在多种肿瘤如非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、微卫星高度不稳定性或携带错配修复基因缺失的实体瘤中都有很好的应答反应,能显著延长部分患者生存期。但与此同时,ICIs 因抑制机体免疫系统关键调节位点,可引发多系统正常组织的一系列炎症反应,如心肌炎、肺炎、肠炎、垂体炎、甲状腺炎等。这类炎症反应统称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。最常见的 irAEs 为皮肤反应和结肠炎,其次为肺炎和肝炎^[1]。相比于大多数不良反应表现为低级别性和可控性,心脏相关不良反应虽发生率低,但往往是致命的,严重影响患者的临床转归。ICIs 导致的心脏不良反应表现形式多样,包括心肌炎、心包炎、心律失常、心肌病和心室功能损害等。ICIs 相关心肌炎目前尚无大样本研究,本文就心肌炎部分个案报道及管理策略作一述评,以期提高临床医师对 ICIs 相关心肌炎的认知,尽早诊断,尽早干预,提高患者生存率,改善预后。

1 流行病学

自从 2016 年开始,陆续有 ICIs 相关性心肌炎的个案报道。目前报道的发病率为 0.09%~1.14%^[2-3],而病死率则高达 35%~50%^[3-6]。心肌炎是所有 irAEs 中发病率低,但病死率最高的疾病^[7]。通常 ICIs 相关的免疫性心肌炎在首次用药后即可发病。Mahmood 等^[3]在 1 项 8 家多中心注册研究中对 35 例 ICIs 相关心肌炎的统计发现,其中位发病时间为 34(21,75)d。另 1 项研究调取 WHO 安全报告数据库 VigiBase 中 101 例 ICIs 相关性心肌炎的相关资料,发现其中位发生时间为 27(5,155)d^[4]。这 2 项结果均提示心肌炎在 ICIs 应用较早时期即可出现。

目前,哪类患者易诱发心肌炎并不确定。联合治疗(抗 CTLA-4 联合 PD-1/PD-L1)较单药治疗心肌炎发生率明显更高(34% vs 2%)^[3-4],合并糖尿病患者可能也更易发生心肌炎(34% vs 13%)^[3],但是并没有其他因素如冠状动脉(冠脉)硬化性心脏病等病史与心肌炎易感有关。上述 2 项研究中男性发生心肌炎的比例均高于女性,分别为 66% vs 34%

和 71% vs 29%,这可能与男性心肌炎发病率更高有关。另外,65 岁以上患者更易发生心肌炎。有研究^[8]表明,发生 irAEs 的患者可能有更敏感的免疫系统以及趋向于更强免疫反应的调节点。本中心既往也发现患者有自身免疫性疾病病史如银屑病,用药前有自身抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗 SSA 抗体等阳性可能更易诱发心肌炎。

2 发病机制

irAEs 主要机制为阻断 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 后导致免疫细胞(特别是 T 细胞)发生组织浸润,引发局部炎症。发生 irAEs 的受损皮肤和内脏组织中,免疫组化可见大量 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞浸润。PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 均属于免疫检查点中的共抑制分子。抑制该类分子活性后,T 细胞的增殖和杀伤能力明显增强。如果心脏和肿瘤组织有共同的抗原表位而导致活化 T 细胞无法辨别,ICIs 确有可能导致心脏毒性。虽然该类患者尸检结果发现,心脏和肿瘤组织中有相同的 T 细胞克隆^[2],但是目前并未检测到针对心肌结构的特异性自身抗体存在。多项小鼠模型则证实 PD-1/PD-L1 通路可抑制心脏炎症及细胞损害。PD-1^{-/-}小鼠体内因产生针对肌钙蛋白 I 的自身抗体,引起扩张性心肌病^[9];在易感自身免疫性疾病的 MRL 小鼠模型中敲除 PD-1,小鼠在进展到肾脏疾病之前就因自身免疫性心肌炎而死亡,其心脏组织中可见大量的 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和髓系细胞浸润,同时还有大量的针对肌球蛋白的自身抗体存在^[10];同样的,在 CD8⁺和 CD4⁺ T 细胞介导的心肌炎模型中,PD-1 敲除后,小鼠均表现为更严重的心肌损害^[11]。因此,PD-1/PD-L1 信号通路可能介导心脏组织免疫耐受,阻断该通路则会导致耐受失败,发生心脏炎症反应。

3 临床分型与诊断

3.1 临床表现和分型 ICIs 相关的心脏不良反应表现形式多样,除心肌炎外,还包括心包炎、心律失常、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、Takotsubo 综合征(心碎综合征)、心室功能损害、血管炎等。

心肌炎患者可表现为乏力、气促,气促是主要临床表现,通常无明显胸痛,部分患者无症状^[12],另一部分则可进展为急性心衰、心肌病,甚至突发死

亡。由于患者症状不典型,以及临床医护人员关注的意识不够,导致心肌炎的发生率可能被低估^[13]。前文提及的 VigiBase 数据库中 101 例心肌炎患者有 25% 同时并发心肌炎,10% 并发重症肌无力^[14]。与临床表现一致的是,尸检报告也发现淋巴细胞仅浸润心肌和骨骼肌,而平滑肌则无明显浸润^[2]。

所有 ICI 心脏不良事件中,7% 患者可出现心包积液^[15]。心包炎可与心肌炎同时存在,也可单独出现,死亡率约为 21%^[16]。临床表现无明显特异性,气促是最常见的临床症状,可有胸前区疼痛,或表现为上腔静脉淤血,甚至心源性休克。病理可见淋巴细胞浸润和纤维蛋白渗出。

ACS 在 ICI 治疗中发生率也明显增高^[13],患者可表现为胸痛等典型 ACS 症状^[15]。另在 1 项回顾性研究^[16]中发现,14% 的 ICI 相关不良反应患者可表现为心碎综合征。与心肌炎不同,心碎综合征的病理生理机制可能是非炎性的,其诊断需排除心肌炎和 ACS。

3.2 辅助检查 对于典型的心肌炎,肌钙蛋白升高预测心肌炎的灵敏度为 94%~100%^[17]。氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)可升高^[13]。心电图上可有异常,如传导阻滞、室性期前收缩^[18]。约半数患者超声心动图可见左室射血分数 $<50\%$ ^[19]。最新研究^[6]表明,心肌炎患者超声心动图中整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)值减低,且重症患者中 GLS 更低,提示 GLS 可能为 ICI 相关性心肌炎的重要诊断和预后指标。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)检测中,48% 的 ICI 相关心肌炎患者可有钆延迟显像,28% 的患者表现为 T_2 加权的薄层短翻转恢复成像序列(short tau inversion recovery, STIR)增强,但 CMR 表现正常不能排除心肌炎可能^[20]。心内膜心肌活检被认为是诊断的金标准,最常见的组织学表现为以 T 细胞为主的淋巴细胞浸润,但由于病变呈斑片状分布,有时可呈假阴性。心内膜心肌活检为侵入性检查,一般只有在症状严重时考虑。

ACS 患者除肌钙蛋白升高,心电图动态变化外,冠脉造影可明确血管堵塞部位及程度。超声心动图可明确有无心包积液。CMR 也可看到有无心包炎症改变。

4 临床管理建议

ICI 导致的心肌炎病死率高、其监测与诊断成

为首要问题。在临床上使用 ICI 之前有必要充分评估患者可能发生心肌损害的高危因素,如既往自身免疫性疾病史、蒽环类等心脏毒性抗肿瘤药物史、糖尿病史等;完善心肌标志物、NT-proBNP、超声心动图、心电图、自身免疫性抗体谱等筛查;充分告知患者可能出现的药物不良反应和用药期间要注意自我症状监测;用药后心内科定期随访,尤其是对联合用药者^[21]。用药早期可以考虑每周筛查心脏指标。尤其是当患者出现乏力、胸痛、心悸、呼吸困难、水肿等临床症状时,应高度怀疑 ICI 相关心肌炎的可能性,及早完善肌钙蛋白、肌酸激酶、BNP/NT-proBNP、生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)、心电图等检查。CMR 为高度特异性检查,超声心动图是确定左室功能不全程度的首选检查,心内膜心肌活检为诊断自身免疫性心肌炎金标准。同时要注意合并其他组织器官免疫不良反应的可能,如肌炎、结肠炎等。

早期发现、及时停药和对症治疗是减少 ICI 相关性心肌炎的主要措施。PD-1/PD-L1 抑制剂所引起的免疫不良反应通常对糖皮质激素敏感,而且 ICI 的抗肿瘤效应不会因糖皮质激素的使用而明显降低^[21]。前文所述 35 例 ICI 相关心肌炎研究^[4]发现,初始使用大剂量的糖皮质激素与发生严重心脏不良反应负相关,提示早期足量糖皮质激素为重要治疗措施。目前各大指南推荐的糖皮质激素用量也逐渐增大,如 2017 年 SITC (the Society for Immunotherapy of Cancer)指南^[21]推荐 G4 级 ICI 相关心肌炎糖皮质激素剂量为 $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2018 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南^[22]建议甲泼尼龙采用 $1\sim 2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,疗效不佳时 1 g/d 。2019 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)和 2020 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南均推荐,对 G3~G4 级免疫性心肌炎采用甲泼尼龙 1 g/d 治疗,持续 3~5 d,4~6 周后逐渐减量。激素效果不佳时可酌情考虑抗胸腺免疫球蛋白、英夫利昔单抗、免疫球蛋白和吗替麦考酚酯等免疫抑制剂。各指南管理建议大体分述如下。

4.1 NCCN 指南 2020 版 NCCN 指南^[23]建议对于 ICI 治疗过程中怀疑心脏不良事件者,应立即请心内科会诊,完善心电图、超声心动图、心脏核磁共振等项目,加强肌酸激酶、肌钙蛋白、炎症指标(如

血常规、C-反应蛋白、红细胞沉降率等)、病毒滴度检测(如柯萨奇病毒等)的检测。对于严重病例,应考虑心内膜心肌活检。如果毒副分级为 G3 或 G4 级,永久停用 ICI,静脉应用甲泼尼龙 1 g/d,持续 3~5 d,心功能恢复至基线后再 4~6 周内逐渐减量。如果糖皮质激素 24 h 无改善,应考虑加用抗胸腺球蛋白(ATG)、英夫利昔单抗、静脉应用丙种球蛋白(2 g/kg)和吗替麦考酚酯等免疫抑制剂。重症患者入住 ICU 进行监测。对于心律失常患者,可考虑安装临时起搏器。

4.2 ASCO 指南 2018 年 ASCO 指南^[22]建议心脏 irAEs 患者停止免疫治疗,G1 级以上永久停止。糖皮质激素推荐剂量较 NCCN 指南弱,初始剂量为 1~2 mg/kg 泼尼松龙,无效者再增强至甲泼尼龙 1 g/d,同时加用吗替麦考酚酯、英夫利昔单抗或 ATG。余建议与 NCCN 类似。

4.3 ESMO 指南 2017 年 ESMO 指南^[1]建议对于出现 ICI 心脏毒性反应患者,用甲泼尼龙 1~2 mg/kg 处理,如果病情恶化,加用免疫抑制剂(吗替麦考酚酯、他克莫司)。

4.4 SITC 指南^[24] 该指南强调血脂水平在鉴别 ACS 和心肌炎的重要地位。对于 G1/G2 级症状轻微者,积极处理心脏疾病相关危险因素如血压、血脂、血糖等。G3 级伴肌钙蛋白升高,BNP 大于 500 pg/mL 或者心电图有新发异常(如 QT 间期延长、传导阻滞、ST-T 改变),考虑停用 ICI。如果病情稳定,而且心脏 irAEs 不考虑,可在严密监测的条件下,再次启动 ICI 治疗。如果证实为心脏损伤,则应停用 ICI 治疗直至疾病稳定。怀疑心肌炎者,考虑糖皮质激素治疗。G4 级心脏不良事件永久停用 ICI,心肌炎用甲泼尼龙 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 直至恢复至 G1 级,4~5 周内减停。糖皮质激素抵抗患者可加用免疫抑制剂,并且积极处理并发症。

近期阿伦单抗(alemtuzumab)和阿巴西普(abatacept)被报道可用于心肌炎的治疗^[25-26]。本中心既往经验表明,ICI 心肌炎患者多有炎症因子明显升高,如对足量激素无效,建议早期进行血浆置换,条件不足时,可考虑免疫球蛋白 2 g · kg⁻¹ · d⁻¹。一旦发生 G3~G4 级心脏不良反应,建议 ICI 永久停药。对于血流动力学不稳定者,初始给予呼吸和血流动力学支持,如体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)。对于血流动力学稳定患者,考虑对症支持治疗。

ICI 相关性心肌炎患者病死率高,病程通常较长,建议建立多学科诊疗团队,有利于实施心脏不良反应评估、诊断、治疗和监测。

5 小结和展望

ICI 心脏不良反应致死率高,即使按照目前指南迅速处理,病死率仍高达 23%^[26]。如何预测和筛选高危人群是未来研究的重点。目前发现较高的肌钙蛋白和传导异常可能与预后不良相关。对于激素抵抗患者后续 ICI 的联合使用,目前仅有少数病例报道,未来应鼓励大型前瞻性临床研究。对于心脏 irAEs 患者停药后,是否可以复用 ICI 尚无定论。目前指南通常建议 G3/G4 级永久停用,G2 级恢复至 G1 级后经严密监测,充分评估利弊后考虑再用。对于已发生心脏 irAEs、肿瘤稳定的情况下,暂不考虑继续 ICI 治疗。对于因抗 CTLA-4 导致的心脏 irAEs,可以考虑换用抗 PD-1/PD-L1。另外,心脏 irAEs 的发生机制目前仍不清楚,进一步的机制探讨有利于后续治疗的精确和优化。

临床医师对 ICI 导致的不良反应,尤其是相关的心脏事件,应予以重视。在用药前后,特别是药物治疗早期,监测心血管功能;关注疲劳、胸痛、气促、心悸、心电图新发传导阻滞等症状;把握发生时机,及早完善肌钙蛋白 I、磷酸肌酸激酶、NT-proBNP、CMR、超声心动图等检查,早期给予足量糖皮质激素治疗及对症处理。应建立包括肿瘤内科、心脏内外科、心脏 ICU、放射科等的多学科协作组^[27],通过积极预防、严密监测、及时治疗,合理管控,降低 ICI 相关心脏损害的发生率和病死率,最大程度保证患者用药安全。

参考文献

- [1] 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, 2018,29(Suppl 4):iv264-iv266.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [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] NEILAN T G, ROTHENBERG M L, AMIRI-

- KORDESTANI L, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors; an expert consensus on data gaps and a call to action[J]. *Oncologist*, 2018,23(8):874-878.
- [6] AWADALLA M, MAHMOOD S S, GROARKE J D, 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.
- [7] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(12):1721-1728.
- [8] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017,541(7637):321-330.
- [9] 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.
- [10] WANG J, OKAZAKI I M, YOSHIDA T, et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRI mice[J]. *Int Immunol*, 2010,22(6):443-452.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] LYON A R, YOUSAF N, BATTISTI N M L, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(9):e447-e458.
- [14] VARRICCHI G, GALDIERO M R, MARONE G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2017,2(4):e000247.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] MICHEL L, RASSAF T, TOTZECK M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 35): s4282-s4295.
- [18] JOHNSON D B, CHANDRA S, SOSMAN J A. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018[J]. *JAMA*, 2018,320(16):1702-1703.
- [19] MICHEL L, RASSAF T, TOTZECK M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019,25:100420.
- [20] ZHANG L, AWADALLA M, MAHMOOD S S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18):1733-1743.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020,18(3):230-241.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] ESFAHANI K, BUHLAIGA N, THEBAULT P, et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy[J]. *N Engl J Med*, 2019,380(24):2375-2376.
- [27] 陆 舜,刘天舒. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2020,27(6):903-908.

[本文编辑] 王 迪, 贾泽军