



可溶性生长刺激表达基因2蛋白对免疫检查点抑制剂相关心肌炎预后的预测价值

李政, 王妍, 林瑾仪, 赵士海, 陈佳慧, 周宇红, 刘天舒, 但冰, 程蕾蕾

引用本文:

李政, 王妍, 林瑾仪, 等. 可溶性生长刺激表达基因2蛋白对免疫检查点抑制剂相关心肌炎预后的预测价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 159–163.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210393>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

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>

PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂对右心室功能的影响

Effect of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors on right ventricular function

中国临床医学. 2021, 28(2): 152–158 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210387>

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

Management of cardiac adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 917–921 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200561>

尿液可溶性CD163对IgA肾病新月体形成的预测价值

Analysis of value of urine soluble CD163 in predicting crescent formation in IgA nephropathy

中国临床医学. 2021, 28(2): 210–215 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210353>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210393

可溶性生长刺激表达基因2蛋白对免疫检查点抑制剂相关心肌炎预后的预测价值

李政^{1,2,3}, 王妍⁴, 林瑾仪^{2,5}, 赵士海⁶, 陈佳慧^{2,5}, 周宇红⁴, 刘天舒⁴, 但冰⁷, 程蕾蕾^{1,2,3*}

1. 复旦大学附属中山医院心脏超声诊断科, 上海 200032
2. 上海市心血管病研究所, 上海 200032
3. 上海市影像医学研究所, 上海 200032
4. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032
5. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032
6. 复旦大学附属中山医院放射诊断科, 上海 200032
7. 上海敦复医院肿瘤内科, 上海 200032

引用本文 李政, 王妍, 林瑾仪, 等. 可溶性生长刺激表达基因2蛋白对免疫检查点抑制剂相关心肌炎预后的预测价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2):159-163. LI Z, WANG Y, LIN J Y, et al. Prediction value of sST2 for the prognosis of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(2): 159-163.

[摘要] **目的:**探讨可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2 protein, sST2)对免疫检查点抑制剂相关心肌炎(immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis, ICIAM)患者预后的预测价值。**方法:**选择2019年1月1日至2020年12月31日复旦大学附属中山医院肿瘤心脏病学多学科联合门诊随访的ICIAM患者19例,收集患者一般资料、随访期间心肌损伤标志物水平、sST2水平、影像检查结果及预后情况。根据预后情况分为生存组($n=15$)和死亡组($n=4$),采用ROC曲线分析sST2水平对预后的预测价值。**结果:**死亡组治疗期间sST2峰值浓度高于生存组,差异有统计学意义[156.50(91.60, 410.60) ng/mL vs 54.65(18.20, 97.40) ng/mL, $P=0.014$],两组其余指标差异均无统计学意义。sST2峰值浓度与患者生存负相关($r=-0.683$, $P=0.010$)。ROC分析显示,sST2为87.5 ng/mL时,AUC为0.967,敏感度为90.0%,特异度为100.0%。**结论:**sST2可较好地预测ICIAM患者预后,为患者治疗计划的制定和更新提供依据。

[关键词] 可溶性生长刺激表达基因2蛋白;免疫检查点抑制剂;心肌炎

[中图分类号] R 542.2⁺1; R 730.51 **[文献标志码]** A

Prediction value of sST2 for the prognosis of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis

LI Zheng^{1,2,3}, WANG Yan⁴, LIN Jin-yi^{2,5}, ZHAO Shi-hai⁶, CHEN Jia-hui^{2,5}, ZHOU Yu-hong⁴, LIU Tian-shu⁴, DAN Bing⁷, CHENG Lei-lei^{1,2,3*}

1. Department of Echocardiography, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China
3. Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China
4. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
5. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
6. Department of Radiodiagnosis, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
7. Department of Medical Oncology, Dunfu Hospital, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the prognostic value of soluble growth stimulation expressed gene 2 protein

[收稿日期] 2021-02-28 **[接受日期]** 2021-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81771840),复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2020ZSLC21),复旦大学附属中山医院青年基金(2020ZSQN74). Supported by National Natural Science Foundation of China (81771840), Special Fund for Clinical Research of Zhongshan Hospital, Fudan University (2020ZSLC21), and Youth Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University(2020ZSQN74).

[作者简介] 李政, 博士, 主治医师. E-mail: li.zheng2@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: cheng.leilei@zs-hospital.sh.cn

(sST2) in patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis (ICIAM). **Methods:** From January 1, 2019 to December 31, 2020, 19 patients with ICIAM were selected from Cardio-oncology multidisciplinary team of Zhongshan Hospital, Fudan University. According to the prognosis, they were divided into the survival group ($n=15$) and the death group ($n=4$). Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of sST2 level for prognosis. **Results:** The peak concentration of sST2 in the death group was higher than that in the survival group during the treatment (156.50 [91.60, 410.60] ng/mL vs 54.65 [18.20, 97.40] ng/mL, $P=0.014$), and there was no significant difference in other indexes. The peak concentration of sST2 was negatively correlated with survival ($r=-0.683$, $P=0.010$). ROC analysis showed that when sST2 level was 87.5 ng/mL, area under the curve (AUC) was 0.967, sensitivity was 90.0%, and specificity was 100.0%. **Conclusions:** sST2 could predict the prognosis of patients with ICIAM, and could help to make and improve the treatment of patients with ICIAM.

[Key Words] soluble growth stimulation expressed gene 2 protein; immune checkpoint inhibitor; myocarditis

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 对多种恶性肿瘤的治疗效果显著, 但其带来的免疫相关不良反应 (immunorelated adverse events, irAEs) 也越来越引起关注^[1-2]。免疫检查点抑制剂相关心肌炎 (immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis, ICIAM) 是最严重的 irAE, 死亡率达 50%^[3]。ICIAM 常发生于 ICIs 使用后 17~65 d, 且症状隐匿, 主要通过心电图、心肌酶谱、超声心动图和心脏磁共振的联合检查确诊。

近年来, 有研究^[4-6]发现, 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2) 在心肌损伤、纤维化的过程中表达增加, 对心肌梗死、心力衰竭等病理状态敏感且对预后具有重要的独立预测价值。本研究旨在探讨 sST2 对 ICIAM 患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日于复旦大学附属中山医院肿瘤心脏病多学科联合门诊随访的、采用 ICIs 治疗期间发生 ICIAM 的患者 19 例。所有患者均通过病史、症状、心电图、心肌标志物、超声心动图和磁共振等综合确诊。其中男性 11 例 (57.89%), 女性 8 例 (42.11%), 年龄 (62.32±8.29) 岁。

纳入标准: (1) 有原发肿瘤病史, 且使用 ICIs; (2) ICIs 治疗期间出现心功能异常, 包括心肌标志物上升, 患者出现胸闷、乏力、心悸、水肿等症状, 经复旦大学附属中山医院肿瘤心脏病多学科联合门诊确诊为 ICIAM; (3) 在复旦大学附属中山医院治疗并随访。排除标准: (1) 由于病史不明确等原因, 不能排除由其他原因导致的心功能异常; (2) 失随访, 无患者预后信息。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (1212117-6), 所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标 收集患者年龄、性别、心脏病史、糖尿病、高血压、有无心律失常等一般资料。记录患者用药后的 irAEs, 如肌炎/肌无力、肝功能损伤、甲状腺功能异常 (包括甲状腺功能亢进或减退) 等。记录患者 ICIAM 的症状、伴发 irAEs 情况, 治疗期间血清 sST2、氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 的峰值浓度, 以及超声心动图、心电图、磁共振等辅助检查结果。

以患者用药后第 1 次检查异常为发病时间并开始随访, 随访至患者死亡或出院。根据患者治疗转归 (好转和死亡), 将患者分为生存组 ($n=15$) 和死亡组 ($n=4$), 比较 2 组患者 sST2、NT-proBNP、cTnT 等指标的差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法。采用 Pearson 或 Spearman 法分析相关性。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 临床指标 结果 (表 1) 显示: 生存组和死亡组患者年龄、性别、糖尿病史、慢性阻塞性肺疾病史、冠心病史等差异无统计学意义。

4 例患者因胸闷、胸痛等心脏相关症状就诊, 其中 2 例患者死亡。生存组与死亡组的心脏相关症状构成比差异无统计学意义。伴有肌炎/肌无力 4 例, 伴有甲状腺功能异常 10 例, 伴有肝功能损伤 7 例, 伴有皮疹 1 例, 伴有神经系统症状 1 例; 生存组与死亡组患者伴发的 irAEs 构成比差异无统计学意义。生存组和死亡组激素起始冲击量、治疗期间联合免疫球蛋白或免疫抑制剂的比例差异无统计学意义。

表1 免疫检查点抑制剂相关心肌炎患者的临床指标

指标	生存组($n=15$)	死亡组($n=4$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄/岁	62.67±8.86	61.00±6.58	0.416	0.691
男性 $n(\%)$	9(60.0)	2(50.0)	0.000	1.000
高血压 $n(\%)$	3(20.0)	2(50.0)	0.327	0.272
糖尿病 $n(\%)$	4(26.7)	1(25.0)	0.000	1.000
慢性阻塞性肺疾病 $n(\%)$	4(26.7)	0(0.0)	0.223	0.530
冠心病 $n(\%)$	0(0.0)	1(25.0)	0.532	0.211
免疫检查点抑制剂联用 $n(\%)$	3(20.0)	0(0.0)	0.041	1.000
给药至发病时间/d	28.0(6,145)	51.5(8,166)	0.000	1.000
胸闷、胸痛等症状 n	2(13.3)	2(50.0)	0.825	0.178
伴发 irAEs $n(\%)$				
肌炎/肌无力	3(20.0)	1(25.0)	0.000	1.000
甲状腺功能异常	7(46.7)	3(75.0)	0.198	0.582
肝功能损伤	5(33.3)	2(50.0)	0.001	0.603
皮疹	1(6.7)	0(0.0)	0.000	1.000
神经系统症状	1(6.7)	0(0.0)	0.000	1.000
治疗方案				
激素起始冲击量/mg	160(50,500)	370(120,500)	-0.881	0.412
免疫球蛋白 $n(\%)$	6(40.0)	0(0.0)	0.854	0.255
联合其他免疫抑制剂 $n(\%)$	4(26.7)	3(75.0)	1.433	0.117
血浆置换	0(0.0)	1(25.0)	0.532	0.211

irAEs:免疫相关不良反应

2.2 实验室检查指标 结果(表2)显示:死亡组的sST2较生存组显著升高,差异有统计学意义($P=$

0.014)。死亡组NT-proBNP与cTnT较生存组均升高,但差异无统计学意义($P=0.061, 0.127$)。

表2 免疫检查点抑制剂相关心肌炎患者随访期间血清sST2、NT-proBNP及cTnT峰值

指标	生存组($n=15$)	死亡组($n=4$)	Z 值	P 值
sST2/(ng·mL ⁻¹)	54.65(18.20,97.40)	156.50(91.60,410.60)	-2.366	0.014
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	220.00(47.90,4081.00)	1744.00(614.35,000.00)	-1.594	0.061
cTnT/(pg·mL ⁻¹)	0.15(0.04,1.19)	0.79(0.08,0.99)	-1.912	0.127

sST2:可溶性生长刺激表达基因2蛋白;NT-proBNP:氨基末端脑钠肽前体;cTnT:心肌肌钙蛋白T

2.3 相关性分析结果 Spearman分析显示,随访中sST2峰值浓度与患者生存有较强的负相关性($r=-0.683, P=0.010$)。

2.4 sST2预测ICIAM的预后价值 受试者工作特征曲线(ROC)结果(图1)显示:当随访sST2峰值浓度为87.5 ng/mL时,预测ICIAM预后的曲线下面积(AUC)为0.967($P=0.018$),灵敏度为90.0%,特异度为100.0%。

2.5 其他辅助检查结果 两组患者心电图特异性表现(如ST-T、QRS波异常等)的构成比差异无统计学意义。共3例患者超声心动图检查提示心肌收

缩活动异常,其中1例生存组患者左室侧壁中下段及左室后壁中下段收缩减弱,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为60%;1例生存组患者左室乳头肌水平室间隔、前壁及心尖部各节段收缩活动减弱,LVEF为41%;1例死亡组患者左室下壁、室间隔纵向、心尖部收缩活动减弱,二尖瓣瓣尖毛絮状占位,LVEF为56%。3例患者出现少量心包积液。其余患者超声心动图表现正常或无特异性表现。两组患者间超声心动图特异表现的构成比差异无统计学意义。

共13例患者行心脏磁共振检查,其中11例异

常,均表现为不同程度左室心肌水肿、炎症、延迟强化。生存组与死亡组患者心脏磁共振异常表现的构成比差异无统计学意义[77.8%(7/9) vs 100.0%(4/4), $\chi^2=0.037,P=1.000$]。

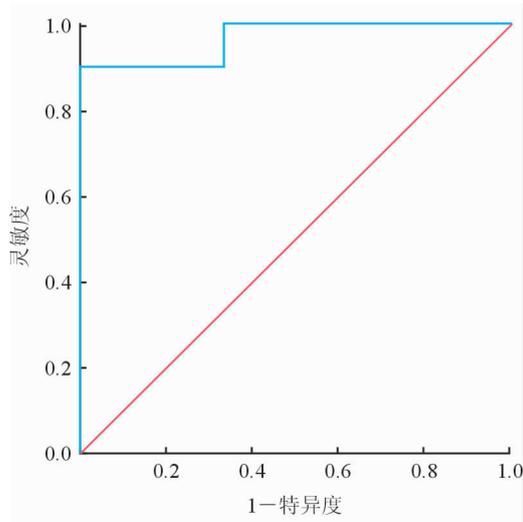


图1 sST2预测ICIAM患者预后的ROC

3 讨论

ICIAM的病理基础可能是ICIs与正常组织结合后,导致T细胞在心肌组织中浸润,并联合细胞因子介导心脏功能损害^[7]。既往研究^[8-10]显示,ICIAM的发生率为0.27%~1.14%,但其致死率高达50%,因此,临床早期确诊和治疗十分重要。

ICIs联合用药可增加ICIAM的发生,且较单独用药患者发生ICIAM后预后差。有研究^[5,7]显示,nivolumab和ipilimumab联用时,ICIAM的发生率是单独用nivolumab的4.74倍。ICIAM患者的始发症状多不典型,可表现为胸痛、胸闷、呼吸困难等。患者心电图可表现为心律失常、传导阻滞等,心肌酶轻度升高,还可能同时存在肌炎和肌无力^[7,11]。因此,临床不仅须将ICIAM与心肌梗死鉴别,还要排除其他原因导致的心肌损伤,这对临床医师提出了挑战,因此肿瘤科和心内科的联合诊断尤其重要。

ST2是Toll样受体/IL-1受体中的一员,既往研究认为IL-33/ST2通路参与T细胞介导的免疫反应,近年来还发现其对心肌梗死、心力衰竭等病理状态敏感,且对患者预后有重要的独立预测价值^[4-6]。Kakkar等^[6]认为,心脏纤维母细胞和心肌细胞可表达IL-33和sST2,且sST2在心力衰竭、心

肌纤维化患者中表达增加,表明在生物力学负载状态下的纤维母细胞和心肌细胞中,IL-33/ST2通路可能对心肌细胞有保护作用。

Aula等^[5]研究发现,放疗与激素联合治疗的乳腺癌患者血清sST2升高,提示sST2可作为患者心功能降低的预测指标。Huang等^[12]发现,sST2可预测乳腺癌化疗过程中心功能和心脏结构改变。本研究发现,sST2与ICIAM患者预后负相关,生存组随访期间sST2峰值浓度较死亡组降低,差异有统计学意义($P=0.014$)。ROC分析显示,sST2预测ICIAM的截断值为87.5 ng/mL,其预测灵敏度为90.0%,特异度为100.0%,提示sST2可作为ICIAM患者预后的预测指标。然而,本研究中,死亡和生存患者是否联合用药、随访过程中cTnT和NT-proBNP峰值浓度、辅助检查特异性表现的构成比、激素起始冲击剂量、联合免疫球蛋白(或其他免疫抑制剂)的比例差异无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关。

本研究存在一定的局限性:(1)单中心研究,可随访的患者较少、个体差异性大,这可能导致多项数据组间差异无统计学意义,今后需加大样本量进一步分析;(2)部分轻症患者血液样本采样时间不固定,sST2峰值浓度可能有误差。

综上所述,sST2可作为ICIAM患者预后的预测指标,为临床中ICIAM的患者治疗方案的制定和更新提供参考,但须加大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] 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. LU S, LIU T S. Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(6): 903-908.
- [2] 艾罗燕,余一祎,林瑾仪,等.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[J].中国临床医学,2020,27(6):938-944. AI L Y, YU Y Y, LIN J Y, et al. Analysis of 50 cases of severe adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors in the real world[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(6): 938-944.
- [3] DSOUZA M, NIELSEN D, SVANE I M, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study [J]. Eur Heart J, 2020, ehaa884.
- [4] VAN DER JEUGHT K, SUN Y, FANG Y, et al. ST2 as

- checkpoint target for colorectal cancer immunotherapy[J]. JCI Insight, 2020, 5(9):e136073.
- [5] AULA H, SKYTTÄ T, TUOHINEN S, et al. ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer [J]. Breast, 2020, 49: 183-186.
- [6] KAKKAR R, LEE R T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(10):827-840.
- [7] 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.
- [8] WANG D Y, SALEM J, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors [J]. JAMA Oncology, 2018, 4(12):1721-1728.
- [9] HU J, FLORIDO R, LIPSON E J, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(5):854-868.
- [10] 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.
- [11] MARIN-ACEVEDO J A, CHIRILA R M, DRONCA R S. Immune checkpoint inhibitor toxicities[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7):1321-1329.
- [12] HUANG G D, ZHAI J F, HUANG X T, et al. Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy [J]. Medicine, 2018, 97(38):e12447.

[本文编辑] 翟铖铖, 姬静芳

