

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.073

· 临床研究 ·

20 例免疫检查点抑制剂相关性心肌炎临床特征分析

张育, 王海涛, 段小漫, 郭茗元, 赵艳滨

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 黑龙江 哈尔滨 150081

通信作者: 赵艳滨, E-mail: zhaoyanbin1978@sina.com

摘要: **目的** 分析免疫检查点抑制剂相关性心肌炎临床表现、实验室检查、治疗方案及预后。**方法** 回顾性分析 2017 年 7 月至 2021 年 10 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院收治的因胸部肿瘤应用免疫检查点抑制剂导致心肌炎的患者 20 例。将亚临床心肌损伤及轻症型心肌炎定义为轻症组, 将重症型心肌炎和危重症型心肌炎定义为重症组, 应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 及血小板/淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) 对于预测心肌炎病情严重程度的敏感度和准确度。**结果** 20 例患者中, 女性 4 例, 男性 16 例, 中位发病年龄 64.5 岁, 发生心肌炎时间 (40.40 ± 26.95) d, 中位发病时间 40 d, 死亡率 30.0%, 重启免疫治疗 3 例。以胸闷和气短为首发症状的 10 例 (50.0%)。心电图和心脏核磁共振等实验室检查表现形式多样。轻症组与重症组 NLR 和 PLR 的 ROC 曲线下面积分别为 0.844 和 0.727。**结论** 免疫检查点抑制剂相关心肌炎部分起病隐匿, 致死率高, 实验室检查等缺乏特异性。NLR 和 PLR 可能作为预测重症 ICI 相关心肌炎的潜在标志物。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 心肌炎; 胸部肿瘤

肿瘤的治疗模式已进入免疫治疗的时代, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是目前最受关注的肿瘤治疗手段^[1-2]。ICIs 主要包括程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂、程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂, 在恶性黑色素瘤和肺癌等多种恶性肿瘤的治疗当中均显示出显著疗效^[3]。

然而, 免疫治疗在带来显著抗肿瘤疗效的同

时也产生了多个系统的不良反应, 被称之为免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)^[4], 本质上为免疫系统过度激活导致的炎症反应^[5]。其中, 心脏毒性虽发生率低^[6], 但致死性极高^[7]。在所有与 ICIs 相关的心脏毒性当中, 心肌炎为最常见的心脏不良反应^[8]。据已有报道, 心肌炎的症状是高度可变和非特异的^[8]。对于临床医师来说, 如何早期识别、诊断以及治疗免疫检查点相关性心肌炎仍在探索阶段。现有的关于 irAEs 的相关数据多来自于临床研究, 受试者经过严格筛选, 可能与真实世界情况存在一定差距。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673024); 北京医学奖励基金会 (YXJ-2020-0785-1071)

- of its protective roles, measurement, and biosynthesis[J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(1/2): 1-12.
- [28] Lv HH, Zhen CX, Liu JY, et al. Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 3150145.
- [29] Nunes SC, Serpa J. Glutathione in ovarian cancer: a dou-

- ble-edged sword[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): E1882.
- [30] Hu KW, Li K, Lv J, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1752-1766.

(收稿日期: 2022-03-24)

本研究回顾性分析本院收治的 20 例胸部恶性肿瘤 ICI 相关性心肌炎病例, 对其临床表现特点、血清学指标、影像学特征以及治疗和预后情况进行统计学分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2017 年 7 月至 2021 年 10 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院收治的因胸部肿瘤应用 ICI 导致心肌炎患者共 20 例。纳入标准: (1) 应用 ICI 治疗胸部恶性肿瘤; (2) 新升高的心脏损伤标志物 (超过正常值)。排除标准: (1) 基线心肌损伤标志物高于正常值; (2) 既往化疗后出现心肌损伤; (3) 既往史有心肌炎。本研究已获得哈尔滨医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准 (批准号 2021-27-IIT)。

1.2 诊断及分类方法

根据 ICI 相关心肌炎监测与管理中国专家共识 (2020 版) 将 ICI 相关心肌炎的诊断分层为明确的心肌炎、可能性较大的心肌炎、有可能的心肌炎以及亚临床心肌损伤^[9]。本研究所纳入的患者均在上述范围内。

1.3 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 及血小板 / 淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) 取值方法

基线取发病前血常规 NLR 及 PLR 平均值 (发病前可追溯到 ≥3 次血常规, 取距发病最近 3 次平均值)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用频数 (百分比) 描述。对基线和发病后的 NLR 及 PLR 分别采用两样本 Whitney U 检验 (数据非正态分布)。使用 4.04 版本 R 语言绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。

2 结 果

2.1 患者基本信息

共纳入心肌炎患者 20 例。其中, 男性 16 例 (80.0%), 女性 4 例 (20.0%); 发病年龄 44~72 岁, 中位发病年龄 64.5 岁 (表 1)。老年和男性患者更易发生 ICI 相关心肌炎。其中亚临床心肌损伤 2 例 (10.0%), 轻症型心肌炎 10 例 (50.0%), 重症型心肌炎 4 例 (20.0%), 危重症型心肌炎 4 例

表 1 20 例免疫检查点抑制剂相关性心肌炎患者的临床特征
Table 1 Clinical features of 20 patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis

临床特征	例数 (%)
性别	
男性	16 (80.0)
女性	4 (20.0)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	62.62 ± 9.69
发病时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	40.40 ± 26.95
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.07 ± 2.67
<18.5 kg/m^2	1 (5.0)
≥18.5 kg/m^2 且 <24.0 kg/m^2	14 (70.0)
≥24.0 kg/m^2 且 <28.0 kg/m^2	4 (20.0)
≥28.0 kg/m^2	1 (5.0)
吸烟史	10 (50.0)
既往病史	
糖尿病	2 (10.0)
高血压	2 (10.0)
冠心病	1 (5.0)
放疗史	4 (20.0)
肿瘤类型	
肺癌	18 (90.0)
恶性胸膜间皮瘤	1 (5.0)
胸腺瘤	1 (5.0)
合并其他 irAEs	8 (40.0)
肌炎	1 (5.0)
甲状腺功能异常	1 (5.0)
肌炎 + 肝炎	5 (25.0)
肌炎 + 甲状腺功能异常	1 (5.0)
ICIs 分级	
G1	3 (15.0)
G2	9 (45.0)
G3	4 (20.0)
G4	4 (20.0)

注 BMI: 体质量指数 (body mass index); irAEs: 免疫相关不良事件 (immune-related adverse events); ICI: 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors)

(20.0%)。18 例 (90.0%) 原发肿瘤为肺癌, 恶性胸膜间皮瘤和胸腺瘤各 1 例。2 例有糖尿病史, 2 例有原发性高血压史, 1 例有冠心病病史。4 例有胸部放疗史。

2.2 联合用药情况及心肌炎发生时间

20 例患者均为联合治疗, 19 例发生在 PD-1 联合化疗和 (或) 靶向治疗期间, 1 例既往联合化疗的患者, 发生在 PD-1 抑制剂单药维持治疗期间。

18例(90.0%)发生在使用PD-1抑制剂后的第1~3个周期,2例(10.0%)发生在用药6个周期后。因此,应在联合治疗的前3个周期内严密监测ICIs相关心肌炎的各项相关指标。

2.3 临床表现及实验室检查

10例(50.0%)患者以新发或较前加重的胸闷和气短为首发症状,其余常出现的症状还包括乏力、心悸和胸痛等,且排除了原发肿瘤进展导致的症状加重,4例(20.0%)无明显不适症状。在并发多个靶器官的irAEs时,可能出现1个或多个系统的症状,6例有全身乏力症状的患者中4例并发免疫性肌炎,其中1例以眼睑和四肢无力为首发症状。心肌炎同时并发肌炎占35.0%,肝炎占25.0%,甲状腺功能异常占10.0%。因此,在1个靶器官出现irAEs时,需要及时排除其他靶器官的损害。

目前肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)是ICIs相关心肌炎最敏感的指标^[10]。本研究中,18例出现cTnI或TnI不同程度的升高,升高幅度为高出正常范围最大值的1~338倍,重症患者升高幅度大于轻症患者。其中18例伴有不同程度的肌红蛋白升高,12例伴有不同程度的B型利钠肽升高,19例伴有不同程度的肌酸激酶同工酶升高,14例伴有不同程度的D-二聚体升高。因此,动态监测中发现心肌损伤标志物异常升高应警惕ICIs相关心肌炎的发生。

完善心脏核磁12例。其中明确提示心肌炎症的10例,表现为:左室远端室间隔壁和(或)侧壁心肌内灌注异常,左室室间隔壁及侧壁见长条形低信号影,左室基底部室间隔壁心内膜内异常信号,左心室中段前壁弥漫性异常强化;左室壁心内膜下心肌水肿。仅提示左室舒张功能减低1例。心脏核磁正常1例。

2例未查找到发病前心电图,16例出现新发心电图异常,包括传导阻滞、期前收缩(1例频发室早二联律)、预激综合征、室速、室上速、T波及ST-T改变和异常Q波等。传导阻滞表现为左前分支阻滞、完全或不完全右束支传导阻滞和(或)房室传导阻滞。其中,3例在病程监测中心电图呈现心肌梗死表现,1例死亡。因此,心电图的动态监测非常重要,尤其在出现新发的心律失常时要注意排查ICIs相关心肌炎。

仅有1例未查找到超声心动图资料。其余19例中,12例(63.2%)射血分数 $\geq 60\%$,7

例(36.8%)射血分数 $< 60\%$;平均射血分数为 $58.53\% \pm 7.00\%$,中位射血分数为61%。10例可追踪到发病前心动超声,7例较前出现新发异常,其中3例出现左室壁向心性收缩欠协调,其余出现的还有二尖瓣轻度返流、主动脉瓣返流、主动脉弹性减低、右室高值、室间隔增厚和心律不齐。由此,心动超声对诊断ICIs相关心肌炎缺少特异性。

共有9例患者的CD4⁺/CD8⁺数据,其中5例(55.6%)高于正常值,4例(44.4%)在正常范围内。由于数据较少,对ICIs相关心肌炎的诊断缺少特异性。

2.4 绝对淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)、NLR及PLR

20例患者中,14例经治疗后好转。14例预后好的患者中,治疗后与治疗前比较,13例(92.9%)NLR呈动态下降趋势,10例(71.4%)ALC呈动态升高。6例死亡患者中,4例(66.7%)NLR治疗中持续升高。14例预后好的患者治疗后PLR均较治疗前下降。在6例(30.0%)激素不敏感或病情无法控制的患者中,NLR和PLR下降不明显甚至出现升高,增加药物剂量或种类后NLR和PLR降低;药物减量或停药后升高。

20例患者中,取基线NLR及PLR平均值与发病后病程中所有血常规NLR及PLR平均值进行秩和检验(表2)。结果显示ICIs相关心肌炎病程中,NLR及PLR较基线升高($P=0.007$, $P=0.023$)。

将亚临床心肌损伤及轻症型心肌炎定义为轻症组,将重症型心肌炎和危重型心肌炎定义为重症组,取发生ICIs相关心肌炎后首次血常规(未应用激素治疗前)的NLR及PLR用于评价NLR及PLR对于心肌炎病情严重程度的敏感度和准确度(表3)。结果显示,NLR预测轻重症心肌炎的ROC曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.844。PLR预测轻重症心肌炎的ROC曲线AUC为0.727(图1)。

2.5 治疗及转归

20例患者均首先采用了糖皮质激素治疗,4例痊愈,10例好转,6例死亡。3例G1及1例G2心肌炎患者在使用甲泼尼龙琥珀酸钠(商品名:甲强龙)治疗达痊愈,其中3例重启免疫治疗(1例G1患者拒绝重启免疫),重启后未再次出现不良事件。好转10例(7例G2单用甲强龙治疗,1例G2因并发免疫性肌炎及肝炎早期应用甲强龙+免疫球蛋白+吗替麦考酚酯,1例G4在使用甲强

表 2 20 例免疫检查点抑制剂相关性心肌炎患者基线及病程中 NLR 和 PLR 均值及秩和检验结果

Table 2 Baseline and course mean data of NLR and PLR in 20 patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis and their rank-sum test results

患者序号	NLR		PLR	
	基线	病程中	基线	病程中
1	6.66	10.35	192.73	415.00
2	5.36	7.06	277.56	308.30
3	2.78	3.96	142.13	243.30
4	4.39	7.43	228.71	298.51
5	3.18	3.41	176.92	121.47
6	3.99	6.32	113.08	155.99
7	3.51	3.54	232.83	248.21
8	3.14	14.33	254.32	524.28
9	1.55	6.95	175.62	180.86
10	4.92	7.85	115.62	193.46
11	2.90	19.98	155.10	334.62
12	7.70	9.38	206.00	194.16
13	3.06	1.03	106.88	67.68
14	2.82	3.08	148.84	140.00
15	2.88	11.30	168.00	742.42
16	2.75	150.67	157.42	942.54
17	9.58	55.97	208.03	720.87
18	2.94	2.23	119.72	135.04
19	4.49	3.16	142.70	207.37
20	3.30	5.91	186.66	189.30
Mann-Whitney U	101.000		116.000	
Wilcoxon W	311.000		326.000	
Z 值	-2.678		-2.272	
P 值	0.007		0.023	

注 NLR : 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio); PLR : 血小板 / 淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio)

龙 + 免疫球蛋白 + 抗胸腺细胞球蛋白联合治疗后好转, 另 1 例 G4 在三联的基础上联合吗替麦考酚酯), 部分患者出院后仍有呼吸困难、心动过速和乏力等症状。6 例死亡, 死亡率为 30.0%; 其中 2 例 G4, 3 例 G3, 1 例 G2。

3 讨 论

免疫相关的一些罕见的不良事件主要发生在心脏、神经系统和其他器官^[4, 11]。临床数据显示, ICI 相关心肌炎发生率为 0.09%~1.14%^[8]。平均死亡率高达 40%^[10]。其机制可能与肿瘤和心肌细胞

表 3 20 例发生免疫检查点抑制剂相关心肌炎患者治疗前 NLR 与 PLR

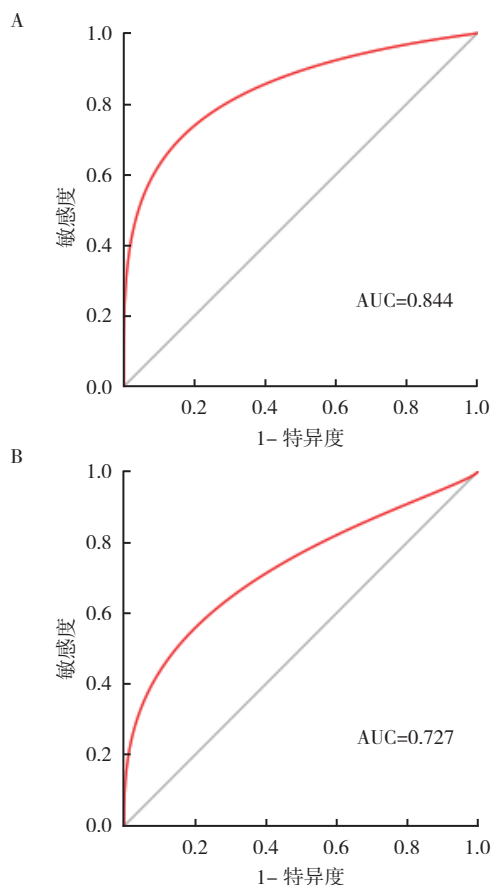
Table 3 NLR and PLR of 20 patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis before treatment

患者序号	组 别	NLR	PLR
1	重症组	10.60	415.00
2	轻症组	5.33	308.30
3	轻症组	3.18	243.70
4	重症组	7.43	298.51
5	轻症组	3.18	176.92
6	重症组	2.76	168.25
7	轻症组	2.12	232.67
8	重症组	6.45	278.85
9	轻症组	5.10	120.86
10	轻症组	3.10	124.31
11	重症组	24.01	280.82
12	重症组	4.90	196.09
13	轻症组	0.83	84.10
14	轻症组	3.00	140.00
15	轻症组	1.94	178.20
16	重症组	14.88	343.08
17	重症组	14.86	118.97
18	轻症组	2.09	140.35
19	轻症组	3.16	207.37
20	轻症组	9.60	175.32

注 NLR : 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio); PLR : 血小板 / 淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio)

中存在共同抗原靶点以及 ICI 治疗后高增殖 T 淋巴细胞和巨噬细胞异常浸润心肌、诱导免疫细胞攻击正常心肌组织有关^[8, 12-14]。

本研究中一半的患者以胸闷和气短为首发症状, 这可能与样本量小及 90.0% 的原发肿瘤为肺癌有关; 其余常出现的首发症状还包括乏力、心悸和胸痛等。因此, 在应用 PD-1 抑制剂治疗的肺癌患者中, 出现较前明显的胸闷、气短及呼吸困难时需及时排除 ICI 相关心肌炎。本研究显示 90.0% 的 ICI 相关心肌炎发生在使用 PD-1 抑制剂后的第 1~3 个周期, 男性占 80.0%。近期一项回顾性研究表明, ICI 相关性心肌炎的中位发病时间为开始 ICI 治疗后的 34 d, 71% 为男性^[15]。这也与本研究结果一致, 提示 ICI 相关心肌炎较易发生在老年男性, 且更易发生在用药的第 1~3 个周期。然而本研究中, 1 例在用药后 11 个周期后出现 ICI 相关心肌炎。本研究结果提示, 关于 ICI 相关心肌炎的警惕应需贯穿治疗全程。研究显示,



注 A : NLR 预测轻重症心肌炎的 ROC 曲线 ; B : PLR 预测轻重症心肌炎的 ROC 曲线

图 1 NLR 与 PLR 预测轻重症心肌炎的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of NLR and PLR predicting mild and severe myocarditis

ICIs 相关性肌炎发生时常合并其他 irAEs, 如肌炎 (25.4%)、肌无力样综合征 (眼睑下垂和呼吸困难等, 占 10.7%) 和肝炎 (10.7%)^[16]。本研究中显示, 同时并发肌炎占 35.0%, 肝炎占 25.0%, 甲状腺功能异常占 10.0%。因此, 当患者诊断为 ICIs 相关心肌炎时, 需要及时排除其他靶器官的损害。

有研究显示, ICIs 相关心肌炎心电图及心动超声的特征是缺乏特异性的^[17]。本研究中, 在可追溯到发病前心动超声的 10 例患者中, 3 例较前新发左室壁向心收缩不协调, 而出现频率最高的左室顺应性减低或左室舒张功能减低及主动脉弹性减低大多数在发病前已存在。这提示在超声心动图出现新发左室壁向心收缩不协调时, 要警惕 ICIs 相关心肌炎的发生。心脏核磁为目前诊断心肌炎除活检外较有力的检查, 但其在 ICIs 相关心肌炎中的诊断仍有一定的局限性, 其诊断价值还有待进一步明确, 疑诊时都应尽可能完善心脏核磁^[18]。

结合本研究中案例的治疗及转归情况及 ICIs 相关心肌炎监测与管理中国专家共识 (2020 版)^[9], 任何级别的 ICIs 相关心肌炎发生后, 都应立即停用 ICIs。G1 及 G2 分级的患者应采用常规剂量的糖皮质激素治疗, 需要注意的是, 在病情控制不佳时需要及时增加糖皮质激素的剂量并联合免疫球蛋白或吗替麦考酚酯, 病情恶化时糖皮质激素需调整为冲击量。G3 及 G4 分级的患者需要早期给予冲击量的糖皮质激素, 24 h 病情无改善, 需及时联合抗胸腺细胞球蛋白、免疫球蛋白和吗替麦考酚酯。部分危重型患者, 必要时也可采用血浆置换、淋巴细胞清除及体外膜肺氧合等生命支持治疗。患者的 irAEs 缓解之后能否重新进行 ICIs 治疗及其安全性是否可被接受是不可避免的问题^[19], 根据本研究结果, G1 及 G2 分级的 ICIs 相关心肌炎患者在治愈后可尝试重启免疫治疗。

有学者研究表明, NLR 增加可能预示心脏不良事件的发生^[20]。另有研究显示, 基线时低 NLR 和低 PLR 与 irAEs 的发展相关; 多因素分析证实, PLR 是 irAEs 的独立预测标志物^[21]。本研究发现, 在 ICIs 相关心肌炎患者治疗过程中, 预后不良或死亡的患者的 NLR 升高, 死亡患者升高幅度更大, 治疗后下降幅度不显著; 治疗效果良好的患者 NLR 整体呈下降趋势。PLR 随着病情的好转而降低, 随着心肌炎症状的加重而升高, 且部分预后差或死亡的患者 PLR 升高幅度更大。这提示 NLR 和 PLR 随着病情的好转而降低, 随着心肌炎症状的加重而升高。ROC 曲线 AUC 均接近 0.8, 提示 NLR 与 PLR 对于预测重症心肌炎具有较高的敏感度及特异度, 可能与 ICIs 相关心肌炎患者的预后及转归有关。

综上所述, ICIs 相关性心肌炎更易发生在老年和男性患者使用 ICIs 后的 1~3 个周期, 其临床表现多样化, 无特异性。较前新发的心电图异常需要引起注意, 心脏核磁对于 ICIs 相关心肌炎的诊断价值有待商榷, cTnI 或 TnI 是目前 ICIs 相关心肌炎最敏感的指标。NLR 和 PLR 在治疗中的变化与心肌炎的预后和转归有关, 可能作为预测重症 ICIs 相关心肌炎的潜在标志物。对于所有发生心肌炎的患者均应立即停用 ICIs, 并且根据病情分级调整治疗方案, 降低死亡率。本研究是一项回顾性研究, 但由于 ICIs 相关性心肌炎发生率低, 样本量有限, 统计学分析易偏倚, 还需要更大样本量的研究及前瞻性研究进行验证。

参考文献：

- [1] 吴侃, 杨邵瑜, 李鑫, 等. 晚期肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效影响因素分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(2): 138–145.
- [2] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy[J]. Science, 2015, 348(6230): 56–61.
- [3] Ascierto PA, McArthur GA. Checkpoint inhibitors in melanoma and early phase development in solid tumors: What's the future?[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 173.
- [4] 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.
- [5] Thompson JA, Schneider BJ, 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.
- [6] Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(10): 1739–1747.
- [7] Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: A systematic review of the literature in an important emerging area[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(8): 1059–1068.
- [8] 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.
- [9] 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, 中国临床肿瘤学会肿瘤心脏病学专业委员会. 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): 1027–1038.
- [10] 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.
- [11] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review[J]. Eur J Cancer, 2016, 54: 139–148.
- [12] Reuben A, Petaccia de Macedo M, McQuade J, et al. Comparative immunologic characterization of autoimmune giant cell myocarditis with ipilimumab[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(12): e1361097.
- [13] Dong H, Qi YH, Kong XY, et al. PD-1/PD-L1 inhibitor-associated myocarditis: Epidemiology, characteristics, diagnosis, treatment, and potential mechanism[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 835510.
- [14] 赵丽丽, 冯青青, 赵文飞, 等. 恩度联合免疫检查点抑制剂治疗晚期肺鳞癌的疗效及安全性观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6): 556–561.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: A systematic review of reported cases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(6): 1527–1557.
- [18] Ederhy S, Salem JE, Dercle L, et al. Role of cardiac imaging in the diagnosis of immune checkpoints inhibitors related myocarditis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 640985.
- [19] 赵颖馨, 沈虹, 袁瑛. 晚期非小细胞肺癌的免疫治疗再挑战[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(3): 202–208.
- [20] Drobní ZD, Zafar A, Zubiri L, et al. Decreased absolute lymphocyte count and increased neutrophil/lymphocyte ratio with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(23): e018306.
- [21] Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, et al. Peripheral blood markers identify risk of immune-related toxicity in advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. Oncologist, 2019, 24(8): 1128–1136.

(收稿日期: 2021-12-16)