

· 综述 ·

PD-1 抑制剂相关性心肌炎研究进展

王雨昊¹, 王晨阳¹, 王东娟²

(1. 绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴 312000; 2. 宁波市第二医院心内科, 浙江 宁波 315010)

【摘要】免疫检查点抑制剂(ICIs)是针对免疫系统抑制性靶点的特异性单克隆抗体,可以增强T细胞介导的抗肿瘤免疫反应,显著改善了晚期转移性肿瘤患者的预后,改变了癌症治疗方案的格局。但ICIs在治疗过程中会引发严重的心血管不良反应,其中以心肌炎最为显著,具有较高致死性,而程序性死亡受体1(PD-1)是目前应用最为广泛的有效靶点之一。本文对PD-1抑制剂相关性心肌炎的流行病学、发病机制、临床表现、诊断要点及治疗进行综述,旨在提高肿瘤及心内科医生对于该类疾病的认知,使其重视用药前的风险评估以及治疗过程中的合理监测。

【关键词】PD-1 抑制剂;肿瘤免疫反应;心血管不良反应;心肌炎

【中图分类号】R542.2 **【文献标识码】**A **DOI:**10.11851/j.issn.1673-1557.2025.01.015

免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors, ICIs)既可作为单药使用,也可与化疗药物联合,已被广泛应用于多种肿瘤疾病的治疗,显著改善了肿瘤患者的临床预后。然而由于免疫反应增强,ICIs可能诱发免疫介导的全身不良事件,严重时患者甚至会发生致命并发症。程序性死亡受体(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂在体内通过阻断表达于T淋巴细胞上的抑制性受体PD-1促进自身免疫系统的激活,随着PD-1抑制剂在临床中应用越来越广,其相关性心肌炎的发病率逐年上升。本文对PD-1抑制剂相关性心肌炎的流行病学、发病机制、临床表现、诊断要点及治疗进行综述,旨在提高肿瘤及心内科医生对于该类疾病的认知,使其重视用药前的风险评估以及治疗过程中的合理监测。

1 PD-1 及 PD-1 抑制剂概述

PD-1是一种I型跨膜蛋白,由多种外周造血细胞诱导生成,在抗原受体信号和细胞因子作用下,广泛表达于免疫细胞和肿瘤细胞^[1],属于免疫系统的负性调节因子。PD-1有两种受体,分别是PD-L1和PD-L2。有研究发现,PD-L1不仅可在抗原呈递细胞和各种肿瘤细胞中表达^[1],还可在多种类型的自身非免疫细胞中表达,如心肌细胞、肾小管上皮细胞、内皮细胞、成纤维网状细胞等^[2];而PD-L2仅在抗原呈递细胞中表达。PD-1与其受体结合后,会促进效应T细胞转化为调节性T细胞,并通过调节外周和中枢T细胞的耐受

性,抑制CD8⁺T细胞的活性,抑制淋巴结中CD8⁺T细胞的增殖,甚至诱导T细胞死亡,进而导致T细胞耗竭,削弱其维持肿瘤细胞休眠的能力^[3,4,1]。肿瘤细胞表达的PD-L1介导了机体对肿瘤的免疫逃逸,因此PD-1抑制剂可以通过与PD-L1竞争性结合PD-1的结合位点,让免疫细胞得以保持活性,恢复其对肿瘤细胞的识别和杀伤力。虽然PD-1抑制剂在治疗晚期恶性肿瘤方面疗效显著,但它们也可在多种组织中诱导免疫相关不良反应^[5],当免疫细胞浸润至心肌组织时,可引发免疫相关性心肌炎。

2 PD-1 抑制剂相关性心肌炎流行病学

系统分析发现,在世界卫生组织药物警戒数据库中报告的5108例药物相关性心肌炎中,免疫疗法所致心肌炎占比为29.5%,位居第二;免疫疗法所致的心肌炎致死率为32.5%,位居第一^[6]。Salem等^[7]研究表明,在ICIs引发的心血管系统不良反应中,心肌炎发病率较高,ICIs相关性心肌炎的致死率达50.0%。Rubio-infante等^[8]从药品不良反应报告数据库中检索出ICIs所致的心脏病患者共4375例,其中有839例为免疫相关性心肌炎,占比为15.4%。Suzuki等^[9]在检索JMDC Claims Database后发现,在使用ICIs治疗的肿瘤患者中,使用PD-1抑制剂治疗的患者占比为76.5%,随访约1年时,其免疫相关性心肌炎发病率为3.4%。

3 PD-1 抑制剂相关性心肌炎发病机制

在肿瘤免疫治疗中,T细胞增殖活化需要两个信

基金项目:国家自然科学基金项目(81900340);浙江省医药卫生科技项目(2023RC260);浙江省中医药科技计划项目(2024ZL931)

通信作者:王东娟,wangdongj2007@126.com

号,一个信号是T细胞受体识别并结合肿瘤细胞上的主要组织相容性复合体;另一个信号是T细胞表面的CD28与抗原呈递细胞所表达的共刺激分子B7的相互作用。目前,PD-1抑制剂所致心肌炎的发病机制尚未完全阐明,潜在机制如下。

3.1 共享抗原理论 即肿瘤细胞和心肌细胞具有相同的抗原,均可与T细胞进行靶向结合^[10-13]。Johnson等^[14]报道2例黑色素瘤患者在接受PD-1抑制剂治疗后出现致命性心肌炎,经尸检发现,患者的心肌和骨骼肌组织中有T细胞及巨噬细胞浸润,进一步研究表明,心肌组织中T细胞浸润亚群(包括CD3、CD4和CD8)与肿瘤组织、骨骼肌组织中的T细胞浸润亚群相同;对T细胞受体测序发现,心肌、骨骼肌、肿瘤细胞存在高频序列,这支持了心肌和肿瘤细胞抗原被相同T细胞克隆识别的假设。

3.2 诱发细胞自身免疫 Lucas等^[15]在对PD-1/PD-L1途径抑制狼疮性肾炎和系统性免疫疾病这一假设进行研究时,意外发现PD-L1^(-/-)小鼠在发展为肾病或全身性免疫疾病之前,就已经死于免疫性心肌炎或肺炎,并在小鼠心肌组织中检测到了特异性自身抗体。Murphy Roths Large (MRL)小鼠是一种患有系统性自身免疫疾病的小鼠模型,MRL-PD1^(-/-)小鼠心肌组织中可见大量CD4⁺和CD8⁺T细胞浸润,同时产生高滴度抗肌球蛋白自身抗体^[16]。Tarrío等^[17]研究发现,在实验性自身免疫性心肌炎中,与野生型小鼠相比,PD-L1^(-/-)小鼠心肌组织炎症性浸润增加,血清学心肌损伤标志物显著升高,且心肌炎进展加速。

3.3 促进炎症反应 既往研究发现,Th17细胞是ICIs相关性心肌炎的免疫细胞浸润的关键细胞群;IL-17可促进心肌细胞炎症发生,在心肌炎患者外周血中可检测到CD4⁺IL-17⁺细胞明显增多;在接受PD-1抑制剂治疗的患者外周血中也发现CD4⁺IL-17⁺细胞增多^[18,12]。Kyung等^[19]研究发现,接受PD-1抑制剂治疗的肿瘤患者,其Th17细胞表达明显增多,并对免疫相关不良反应发生风险有预测价值。

4 PD-1抑制剂相关性心肌炎的临床表现与诊断要点

4.1 临床表现 主要包括胸痛、呼吸困难、复视、上睑下垂、肌无力、周围神经炎、恶性心律失常等^[20-22],缺乏特异性。因此,在诊断该病时,应仔细询问病史,排除急性冠脉综合征以及其他原因所致的心肌炎^[11]。

4.2 检查化验

4.2.1 心脏核磁共振 心脏核磁共振具有出色的空间分辨率,并可提供组织特征。心肌炎的病理生理表

现主要与毛细血管通透性增加、心肌含水量增加、细胞坏死以及心肌纤维化有关,这些病理特征可通过心脏核磁共振测量T₁和T₂期心肌组织晚期钆增强来检测。既往研究提示,心脏核磁共振诊断心肌炎的敏感性为76%,特异性为96%^[10]。Li等^[23]研究发现,以心内膜活检为对照,心脏核磁共振(诊断标准参考2018年路易斯湖标准)诊断心肌炎的敏感性为95.3%,特异性为86.7%。

4.2.2 心电图 免疫相关性心肌炎的心电图表现多为心律失常、传导阻滞、ST-T改变、T波异常、新发Q波及多导联低电压^[24],其中心律失常的发生率最高,以室上性和室性心律失常为主。Power等^[25]研究报告,在免疫相关性心肌炎发生的传导阻滞中,二度房室传导阻滞占7.5%,三度房室传导阻滞占17.0%,其原因可能是淋巴细胞浸润累及窦房结或房室结^[26]。Zlotoff等^[27]研究发现,QRS时限>120ms与ICIs相关性心肌炎和主要不良心脏事件风险增加有关。因此,持续动态监测患者心电图能够早期识别心肌炎的发展。

4.2.3 经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE) TTE可提供关于左室射血分数、心包积液和室壁运动异常的信息。斑点追踪超声心动图的敏感性更高,它能在左室射血分数下降之前发现左室收缩功能障碍^[28]。整体纵向应变参数已被证明可以在左室射血分数降低之前识别早期心肌损伤。Awadalla等^[29]回顾性评估了ICIs相关性心肌炎患者与接受ICIs但未发展成心肌炎患者的斑点追踪超声心动图,发现与对照组比较,ICIs相关性心肌炎患者的整体纵向应变值明显降低,并且低整体纵向应变值与主要不良心脏事件发生风险密切相关。

4.2.4 肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn) Petricciuolo等^[30]认为对于接受ICIs治疗的转移瘤患者而言,基线cTnT>14ng/L可作为3个月时心血管复合终点事件发生的预测指标。Lee等^[31]的研究却表明,连续测量每次输注前的高敏cTnI,在预测ICIs诱导的潜在急性心脏毒性方面没有明确效力。但有研究提出,在进行免疫治疗的过程中,当cTnT≥1.5ng/ml时,患者发生主要不良心脏事件的风险增加了4倍^[32]。因此,尽管证据有限,作为细胞损伤指标的cTn测定仍然被建议作为ICIs心肌炎监测基线和治疗期间心脏损伤的生物标志物^[33]。

4.3 诊断 根据2022年欧洲心脏病学会指南^[34],免疫相关性心肌炎的诊断包括病理组织学诊断和临床诊断,具体诊断标准见表1。

表1 免疫相关性心肌炎诊断标准

诊断类型	诊断标准
病理组织学诊断	光镜下可见多灶性炎性细胞浸润伴明显心肌细胞丢失。
临床诊断	cTn升高合并1个主要标准或2个次要标准(需要排除急性冠状动脉综合征及感染性心肌炎)。 主要标准:心脏核磁共振诊断为急性心肌炎(根据改良后路易斯湖标准)。 次要标准:(1)临床综合征(包括以下任一项:乏力、胸痛、复视、眼睑下垂、气短、端坐呼吸、下肢水肿、心悸、头晕、晕厥、肌无力、心源性休克);(2)室性心律失常(包括心脏骤停)和/或新发传导系统疾病;(3)左室收缩功能下降,伴有或不伴有非应激性心肌病局部室壁运动异常;(4)其他免疫相关性不良事件,特别是肌炎、肌病、重症肌无力;(5)心脏核磁共振可疑(满足部分改良后路易斯湖标准)。

5 PD-1 抑制剂相关性心肌炎治疗

根据美国临床肿瘤学会指南推荐,对ICIs相关性心血管免疫不良事件的管理可分为4个级别:1级为无症状,仅存在心脏检查轻度异常(如心脏标志物异常、心电图异常等);2级为轻微症状伴轻度心脏检查异常;3级为活动后出现轻度症状伴中度心脏检查异常;4级为中至重度心脏检查异常,伴随失代偿期症状,需要静脉用药干预或其他危及生命的情况^[35]。首先,应对所有怀疑PD-1抑制剂相关性心肌炎的患者中断ICIs治疗^[34],以防免疫相关性心肌炎进展。其次,确诊后应尽早开始使用甲泼尼龙,剂量为0.5~1.0g,1次/d,静脉注射,连用3~5d,以降低主要不良心脏事件的发生风险^[36-37]。为了控制重症心肌炎恶化,糖皮质激素的初始剂量通常可达1~2g/d^[20-21]。如果免疫相关性心肌炎/肌炎患者伴有乏力、活动严重受限、心力衰竭、呼吸衰竭、吞咽困难等症状,可考虑血浆置换和联合静脉注射免疫球蛋白治疗^[20]。目前,暂无特定的二线免疫抑制推荐方案,常见的有静脉注射吗替麦考酚酯、抗胸腺细胞球蛋白(抗CD3抗体)、阿巴西普(CTLA-4激动剂)、托珠单抗、阿仑单抗(抗CD52抗体)等^[38-39]。当PD-1抑制剂相关性心肌炎出现恶性心律失常时,应给予患者适当的抗心律失常药物治疗(如静脉注射胺碘酮),必要时植入临时或永久起搏器。

6 小结与展望

由于PD-1抑制剂相关性心肌炎的临床表现缺乏特异性、存在与其他心血管疾病重叠的可能性以及人们对该病普遍缺乏认识,PD-1抑制剂相关性心肌炎的真实发病率可能被低估。目前,PD-1抑制剂相关性心肌炎的发病机制尚未完全阐明,其诊断及治疗策略仍需进一步探索。对于临床医生而言,还有以下问题亟待解决:(1)在监测PD-1抑制剂相关性心肌炎时,是否存在敏感

性和特异性更高的生物学标志物?(2)不同数据库对PD-1抑制剂相关性心肌炎的流行病学特征描述存在差异,这种差异是否与使用的药物种类、不同区域人群差异相关?(3)在对PD-1抑制剂相关性心肌炎进行治疗的过程中,对治疗药物种类及剂量的把控有无更精细的策略?未来,还需对PD-1抑制剂相关性心肌炎进行合理监测及正确处理,以获得肿瘤治疗获益最大化与毒副作用损伤最小化之间的动态平衡,从而最大程度地提高肿瘤患者的生活质量,改善预后。

参考文献:

- [1] AI L L, CHEN J, YAN H, et al. Research status and outlook of PD-1/PD-L1 inhibitors for cancer therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020(14): 3625-3649.
- [2] FRANZIN R, NETTI G S, SPADACCINO F, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand? [J]. *Front Immunol*, 2020(11): 574271.
- [3] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98-106.
- [4] LIU X, ZENG Z Y, CAO J L, et al. Sintilimab-induced myocarditis in a patient with gastric cancer: a case report and literature review [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(10): 422.
- [5] SZUCHAN C, ELSON L, ALLEY E, et al. Checkpoint inhibitor-induced myocarditis and myasthenia gravis in a recurrent/metastatic thymic carcinoma patient: a case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4(3): 1-8.
- [6] NGUYEN L S, COOPER L T, KERNEIS M, et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 25.
- [7] 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.
- [8] RUBIO-INFANTE N, RAMÍREZ-FLORES Y A, CASTILLO E C, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1739-1747.
- [9] SUZUKI Y, KANEKO H, TAMURA Y, et al. Cardiovascular events after the initiation of immune checkpoint inhibitors [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16373.
- [10] CHEN D Y, HUANG W K, CHIEN-CHIA W U V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(10): 1461-1475.
- [11] VERGARA A, DE FELICE M, CESARO A, et al. Immune-checkpoint inhibitor-related myocarditis: where we are and where we will go [J]. *Angiology*, 2024, 75(10): 909-920.
- [12] MORADI A, KODALI A, OKOYE C, et al. A systematic

- review of myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors: how concerning is the most common cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors? [J]. *Cureus*, 2023, 15(7):e42071.
- [13] PALASKAS N, LOPEZ-MATTEI J, DURAND J B, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e013757.
- [14] 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.
- [15] LUCAS J A, MENKE J L, RABACAL W A, et al. Programmed death ligand 1 regulates a critical checkpoint for autoimmune myocarditis and pneumonitis in MRL mice [J]. *J Immunol*, 2008, 181(4): 2513-2521.
- [16] WANG J, OKAZAKI I M, YOSHIDA T K, et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(6): 443-452.
- [17] 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.
- [18] JIMÉNEZ-ALEJANDRE R, RUIZ-FERNÁNDEZ I, MARTÍN P. Pathophysiology of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18):4494.
- [19] KYUNG H K, JOON Y H, JINHYUN C, et al. Immune-related adverse events are clustered into distinct subtypes by T-cell profiling before and early after anti-PD-1 treatment [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1722023.
- [20] BAI J, LI D, YANG P D, et al. Camrelizumab-related myocarditis and myositis with myasthenia gravis: a case report and literature review [J]. *Front Oncol*, 2021(11): 778185.
- [21] HE Y W, CHEN W W, CAI J Y, et al. PD-1 inhibitors-associated myocarditis in non-small cell lung cancer patients [J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(9): 4606-4619.
- [22] RHEE J Y, TORUN N, NEILAN T G, et al. Consider myocarditis when patients treated with immune checkpoint inhibitors present with ocular symptoms [J]. *Oncologist*, 2022, 27(5): e402-e405.
- [23] LI S, DUAN X, FENG G, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: Comparison of 2009 and 2018 Lake Louise Criteria with endomyocardial biopsy confirmation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021(8): 739892.
- [24] SONG W, ZHENG Y, DONG M, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(2): 101478.
- [25] POWER J R, ALEXANDRE J, CHOUDHARY A, et al. Correction to: electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis [J]. *Circulation*, 2021, 144(23): 1521-1523.
- [26] XU Y, HONG L L, LIU T. Ominous electrocardiographic abnormalities in a patient with hepatocellular carcinoma [J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(6): 674-675.
- [27] ZLOTOFF D A, HASSAN M Z O, ZAFAR A, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002007.
- [28] WANG C L, CHU P H. Echocardiography for evaluation of oncology therapy-related cardiotoxicity [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32(5): 560-564.
- [29] 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.
- [30] PETRICCIUOLO S, DELLE DONNE M G, AIMO A, et al. Pre-treatment high-sensitivity troponin T for the short-term prediction of cardiac outcomes in patients on immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4): e13400.
- [31] LEE C K, OIKONOMOU E K, POSTOW M A, et al. Myocarditis surveillance in patients with advanced melanoma on combination immune checkpoint inhibitor therapy: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience [J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): e196-e197.
- [32] 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.
- [33] DELOMBAERDE D, VERVLOET D, FRANSSSEN C, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4): 100216.
- [34] PUDIL R, DANZIG V, VESEL J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(6): e98.
- [35] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126.
- [36] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002435.
- [37] ZHANG L L, ZLOTOFF D A, 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.
- [38] ESFAHANI K, BUHLAIGA N, THÉBAULT P, et al. Alectuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2375-2376.
- [39] IMAI R, ONO M, NISHIMURA N, et al. Fulminant myocarditis caused by an immune checkpoint inhibitor: a case report with pathologic findings [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2): e36-e38.

(收稿日期:2024-06-11)