

PD-1抑制剂致免疫相关性心肌炎的病例分析

史婉婷^{1*}, 齐甜甜¹, 陈 剑^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤科, 山东 烟台

收稿日期: 2022年2月16日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月18日

摘 要

目的: 总结PD-1单抗致免疫相关性心肌炎发生的规律、特点、治疗和预后。方法: 回顾性分析2020年3月~2022年1月在青岛大学附属烟台毓璜顶医院进行PD-1单抗治疗的6例患者, 总结其临床资料。结果: 6例患者中, 男性5例、女性1例, 平均年龄为68.33岁; 临床诊断肺癌4例、胃癌、结肠癌各1例; 半数患者的免疫性心肌炎出现在使用PD-1抑制剂第一周期后, 平均发生时间为末次用药后的20.83天。全部患者都使用了糖皮质激素处理且心功能都得到了恢复后均未再重启免疫治疗。结论: 当患者使用PD-1抑制剂治疗时, 需做好心脏功能相关基线检查和常规监测, 如怀疑发生免疫相关性心肌炎, 尽早完善心功能相关检查并使用大剂量糖皮质激素治疗, 必要时可加用其他免疫抑制剂和其他对症治疗措施。

关键词

PD-1抑制剂, 免疫相关性心肌炎, 病例分析, 不良反应

Case Analysis of Immune-Related Myocarditis Induced by PD-1 Inhibitors

Wanting Shi^{1*}, Tiantian Qi¹, Jian Chen^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Medical Oncology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Feb. 16th, 2022; accepted: Mar. 9th, 2022; published: Mar. 18th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the characteristics, treatment and prognosis of immune-related myocar-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 史婉婷, 齐甜甜, 陈剑. PD-1 抑制剂致免疫相关性心肌炎的病例分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1946-1953. DOI: 10.12677/acm.2022.123280

ditis induced by PD-1 inhibitors. Methods: We retrospectively analyzed the clinical data of 6 advanced tumor patients who received PD-1 inhibitors therapy in Qingdao Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital from March 2020 to January 2022. **Results:** 6 patients were involved, including 5 males and 1 female, with an average age of 68.33 years. There were 4 cases of lung cancer, 1 case of gastric cancer, 1 case of colon cancer. Immunological myocarditis of 50% patients occurred after the first cycle of PD-1 inhibitors administration, and the average occurrence time was 20.83 days after the last administration. All patients were treated with glucocorticoids when they developed immune-associated myocarditis. Both the symptoms and cardiac function had recovered and none of these patients restarted with immunotherapy. **Conclusions:** Baseline examination and monitoring of cardiac function should be done when patients are treated with PD-1 inhibitors. Once immune-related myocarditis is suspected, cardiac function-related tests should be performed timely. Immediate initiation of high-dose glucocorticoid therapy and other immunosuppressant should be considered.

Keywords

PD-1 Inhibitors, Immune-Related Myocarditis, Case Analysis, Adverse Drug Reactions

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

作为近年来在抗肿瘤治疗中的新药,免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、程序性死亡 1 (PD-1)和程序性死亡配体 1 (PD-L1)等[1],主要通过恢复或加强机体的免疫系统效能杀伤肿瘤细胞。ICIs 所致的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)本质上为免疫系统过度激活引起的炎症反应[2],累及多个系统。其中较易受累的器官或系统为胃肠道、皮肤、肝脏、内分泌系统及肺等器官。所有器官免疫毒性中致死性最高的是免疫相关性心肌炎[3]。目前 irAEs 数据大部分来自临床试验,真实世界中 irAEs 尤其免疫相关性心肌炎的报道多以单个病例为主,数量较少。免疫相关性心肌炎的早期识别和处理是临床医师的共同挑战。目前,帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗及特瑞普利单抗是临床最常用的 PD-1 单抗。为了解真实世界中免疫相关性心肌炎发生的规律和特点,分析我科近年收治的 6 例使用以上三种 ICIs 后出现免疫相关性心肌炎的病例,进一步深入对免疫相关性心肌炎的认识和处理。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

回顾性收集 2020 年 3 月至 2022 年 1 月青岛大学附属烟台毓璜顶医院进行免疫治疗的 6 例患者,肺癌 4 例、结肠癌 1 例、胃癌 1 例,所有患者 ECOG 评分 0~2 分,均无自身免疫性疾病史。本研究通过青岛大学附属烟台毓璜顶医院医学伦理委员会批准。

2.2. 方法

由于该 6 例患者为不同肿瘤患者,故本研究不对患者疗效进行分析,仅针对 PD-1 单抗致免疫相关性心肌炎以总结,CTCAE 评价标准进行不良反应分级[4]; G1: 日常活动无症状(或其他原因可以解释的症

状), 仅有心脏损伤标志物异常或心电图异常; G2: 日常活动可引起(无法用其他原因解释的)轻微症状, 心脏损伤标志物异常或心电图异常; G3: 日常活动可引起功能异常(无法用其他原因解释的)明显症状, 心脏损伤标志物异常和(或)心电图异常和(或)超声心动图/CMR 显示心脏结构和功能结构异常; G4: 症状严重无法耐受日常活动, 或休息时也有症状, 甚至危及生命[5]。使用卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗治疗的患者各 2 例, 均为 200 mg 每 3 周 1 次静脉滴注。

3. 结果

总结全部患者的临床有效信息见表 1。

3.1. 性别和年龄

6 例患者中 1 例女性, 5 例男性。年龄分布为 60~78 岁, 年龄平均为 68.33 岁, 其中 ≥ 70 岁的患者有 3 例。

3.2. 诊断和既往病史

患者临床诊断包含肺癌 4 例, 结肠癌、胃癌各 1 例。其中 3 例患者既往冠心病史, 既往检查心功能正常; 1 例患者既往下肢动脉闭塞, 其余患者既往无心血管病史。

3.3. 联合用药、剂量及免疫相关性心肌炎发生时间

6 例患者中, 其中联合贝伐珠单抗、吉西他滨 + 奈达铂、培美曲塞 + 顺铂、安罗替尼、阿帕替尼各 1 例, 单独用药 1 例。患者用药剂量均为每次 200 mg, 每 3 周给药 1 次。半数患者的免疫相关性心肌炎发生在首次使用 PD-1 单抗后 18~21 天; 33%发生于第 3~4 周期用药后; 另有 1 例发生于第 12 周期用药后。关于出现心肌炎和末次用药的时间间隔, 最早为末次用药后 6 天, 最晚为 43 天, 平均间隔为 20.83 天。

3.4. 症状和辅助检查

最常见临床症状包括胸闷或胸痛(5 例)、眼睑无力或下垂(2 例), 还有部分患者伴肢体乏力、心悸等。其他免疫相关并发症主要有免疫性肝炎、肌无力、肌炎等。根据超声心动图结果, 我们发现 3 例患者 LVEF 和基线相比下降超过 10%, 其中 1 例患者新发节段性室壁运动障碍。另半数病人的超声心动图较前无明显变化。2 例患者 LVEF 不高于 45% (其中 1 例基线 LVEF 即不高于 45%), 但无 LVEF 低于 35% 的患者。关于心电图, 1 例患者新发室上性心动过速, 另有 3 例患者分别出现多发的房性早搏、窦性心律不齐和窦性心动过速, 其余 2 例患者心电图较前无明显变化。所有患者都监测了 hsTnI、MYO、CK、BNP 等生化标志物, 其结果都有明显增高。无患者进行心肌活检。

3.5. 干预措施与转归

所有患者在发生心肌炎时都及时给予了甲强龙治疗。2 例患者使用糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗, 另 1 例使用激素后心肌损伤标志物检测值仍居高不下的患者还联合免疫球蛋白及骁悉、新山地明等免疫抑制剂。6 例患者的心肌炎均得到了控制, 且心功能都得到了恢复; 以上心肌炎控制后均未再重启免疫治疗。

4. 讨论

ICIs 是近年来肿瘤治疗的重要进展, 带来显著生存获益的同时, 其免疫毒性成为不可避免的新问题, 其中 ICIs 相关心肌炎致死率高, 快速增长的病例报道提示我们可能低估了其真实发生率[2] [6]。免疫相

Table 1. Clinical features of 6 patients with immune related myocarditis
表 1. 6 例免疫相关急性心肌炎患者的病例汇总

| 年龄 | 性别 | 用药原因 | 免疫药物及剂量 | 联合用药 | 心肌炎时间 | 既往病史 | 临床表现 | 免疫相关并发症 | 心功能检查 | | | 干预措施 | 转归 |
|----|----|------|-----------------------|----------------------------------|-------------|--------------------|--------------|----------|----------------------|-----------------------|---|---|------------|
| | | | | | | | | | 超声心动图 | 心电图 | 生化标志物 | | |
| 70 | 女 | 升结肠癌 | 帕博利珠单抗 200 mg q3w | 贝伐珠单抗 500 mg | 1 周期后 21 天 | 冠心病、高血压、2 型糖尿病 | 眼睑无力、心悸 | 免疫性肌无力 | LVEF 60% | 窦性心律，T 波改变 | BNP: 20.47 pg/ml, hsTnI: 1356.20 pg/ml, CK-MB: 93.50 ng/ml, CK 159 U/L, MYO > 1200 ug/L | 甲强龙 1 g 4 天, 丙球 20 g 8 天, 骁悉 1 g bid 新山地明 50 mg bid | 入院后 10 天好转 |
| 78 | 男 | 左肺鳞癌 | 帕博利珠单抗 200 mg q3w | 安罗替尼 | 12 周期后 43 天 | 无 | 胸闷胸痛 | 无 | 节段性室壁运动异常, LVEF: 51% | 窦性心律, 房性早搏, ST-T 改变 | hsTnI 3262 pg/ml, CK-MB: 9.40 ng/ml, MYO 245.7 ug/L, BNP: 292.26 pg/ml | 甲强龙 1 g 4 天 | 入院后 7 天好转 |
| 60 | 男 | 胃癌 | 特瑞普利单抗 200 mg q3w | 阿帕替尼 | 4 周期后 6 天 | 纵隔肿物 胸腺瘤? | 眼睑下垂、胸闷、肢体无力 | 免疫性肌炎、肝炎 | LVEF: 65% | 窦性心动过缓 ST-T 改变 | hsTnI 2072 pg/ml, CK-MB: 25.9 ng/ml, MYO > 1200 ug/L, CK: 2309 U/L BNP: 290.8 pg/ml | 甲强龙 1 g 4 天, 丙球 25 g 2 天 | 入院后 11 天好转 |
| 64 | 男 | 左肺鳞癌 | 卡瑞利珠单抗 200 mg d1, q3w | 吉西他滨 1.6 g d1,8+ 奈达铂 120 mg d1 | 1 周期后 18 天 | 2 型糖尿病, 冠心病 | 胸痛 | 无 | LVEF: 55% | 窦性心动过速, ST-T 改变 | hsTnI 175.9 pg/ml, CK-MB: 1.1 ng/ml, MYO: 44.1 ug/L, CK: 57 U/L BNP: 71.72 pg/ml | 甲强龙 1 g 4 天, 抗血小板、补钙、改善心肌代谢、调脂 | 入院后 8 天好转 |
| 63 | M | 左肺鳞癌 | 特瑞普利单抗 200 mg, q3w | 无 | 1 周期后 21 天 | 下肢动脉闭塞 | 胸痛 | 免疫性肝炎 | 左室扩大 LVEF: 45% | 窦性心律不齐 完全性左束支阻滞。 | hsTnI: 1004.8 pg/ml, CK-MB: 15.1 ng/ml, MYO: 775.9 ug/L, CK: 799 U/L | 甲强龙 1 g 3 天, | 入院后 4 天好转 |
| 75 | M | 右肺腺癌 | 卡瑞利珠单抗 200 mg d1, q3w | 培美曲塞 0.9 d1 + CBP 500 mg d2/q21d | 3 周期后 16 天 | 2 型糖尿病, 冠心病, 陈旧性心梗 | 阵发性胸痛 | 无 | 节段性室壁运动异常, LVEF: 44% | 室上性心动过速 完全性左束支阻滞 室性早搏 | hsTnI: 1457.4 pg/ml, CK-MB: 7.4 ng/ml, MYO: 29.5 ug/L, CK: 56 U/L BNP: 751.8 pg/ml | 甲强龙 140 mg 4 天, 丙球 20 g 4 天 | 入院后 9 天好转 |

关性心肌炎的机制尚不完全明确,可能包括肿瘤抗原与自身组织间存在共同抗原表位、先前已经耐受自身组织的 T 淋巴细胞的再激活、自身抗体的产生及增加的细胞因子的生成。我们分析了 6 例使用 PD-1 抑制剂致免疫相关性心肌炎的发生和免疫治疗周期及末次用药的间隔时间、联合用药、患者临床症状、心肌损伤标志物及相关辅助检查、治疗的规律和特点,为免疫相关性心肌炎的临床处理提供了进一步的具体认识。

4.1. 年龄、病史、联合用药

本研究结果中 PD-1 单抗致免疫相关性心肌炎患者年龄均为 60 岁及以上。多个国产 ICIs 的回顾性分析显示国内 ICIs 相关心肌炎发生率约为 1.06% [7] [8]。国外最近的多中心研究示 ICIs 引起的心肌炎发生率为 0.04%~1.14%,且大于 60 岁的患者更易发生[3] [9]。分析既往病史发现,半数患者既往有心血管疾病,提示其可能与 PD-1 单抗导致免疫相关性心肌炎有关。虽然有研究提示心血管病史可能不是 PD-1 单抗导致免疫相关性心肌炎的独立危险因素[10]。本研究中病例分别为 ICIs 联合培美曲塞、金属铂、吉西他滨、贝伐单抗、阿帕替尼或安罗替尼等有药物,仅 1 例为单独用药。已有研究报道,培美曲塞、吉西他滨和金属铂类等化疗药物引起的心脏毒性主要以左室功能障碍和心力衰竭为主[11]。作为抗血管内皮因子靶向药物,贝伐单抗可通过血管内皮生长因子介导的血管生成中断等机制引起心力衰竭和冠状动脉疾病等心脏疾病,发生率为 1%~10% [12]。阿帕替尼是一种高度选择性血管内皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶抑制剂,安罗替尼是一种新型的抗血管生成的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,二者的心血管毒性机制可能与贝伐单抗相似[13]。研究报道,两种及以上 ICIs 联合用药、肿瘤抗原与自身组织存在、易产生自身抗体、ICIs 联合其他心脏毒性药物、遗传等都是导致免疫相关性心肌炎发生的危险因素[14]。

4.2. 发生时间

分析免疫相关性心肌炎发生时间发现,半数患者心肌炎发生在首次用药后,所有患者平均发生时间为末次用药后 20.83 天。国外报道中位发生时间为第一周期治疗后 35 天,中位发生年龄是 65 ± 15 岁,81%的心肌炎发生在用药后 3 个月内。中国人群心肌炎的中位发生时间为首次用药后 38 天,中位发生年龄为 65 岁,81.2%的心肌炎发生在免疫治疗的第 1~2 次后。这说明免疫性心肌炎更易在用药早期发生,临床用药时尤其是早期予以重视。

4.3. 临床表现和心功能检查特点

本研究显示,免疫相关性心肌炎的临床表现多样且无特异性,其中较常见的有胸闷、胸痛、乏力等。同时半数患者合并免疫相关性肌无力、肝炎、肌炎。重症心肌炎常伴有其他 irAEs 如肌炎、呼吸功能障碍、肝功能异常等。一项 15 例出现免疫相关性心脏毒性患者的研究显示 53.3%的患者同时合并 3~4 级累及其他系统的 irAEs,其中最常见的是肌炎和自身免疫性肝炎[15]。

本研究中患者的超敏肌钙蛋白(4.8~3762 pg/ml)、肌红蛋白(29.5~超过 1200 $\mu\text{g/L}$)、CK-MB (1.1~93.5 ng/ml)、BNP (71.72~751.8 pg/ml)均有不同幅度的上升(患者的心脏生物标志物的基线均在正常范围内)。CK-MB 和 cTnI/cTnT 水平是心肌损伤的敏感标志物,最近有研究提示在怀疑患者有免疫相关性心肌炎时更推荐参考 cTnI [16]。根据 Mahmood [17]和 Hassan Mir [18]的研究,几乎全部心肌炎病例有肌钙蛋白升高(>93.3%)和 NT-proBNP 升高(66%)。提示一旦怀疑患者发生免疫相关性心肌炎,应及时完善并监测心肌生化标志物等检查,以便确诊和处理。即使患者无明显临床症状也有必要进行心脏生化标志物的监测,尤其是在免疫治疗开始后的早期。

本研究中半数患者在发生免疫相关性心肌炎后左心室射血分数(LVEF)较前下降至 55%以下,2/3 的

患者的 LVEF 较前下降超过 10%。同时这 2/3 的患者的心电图也较前出现了明显异常,包括新发的房性早搏、窦性或室上性心动过速、ST-T 段较前改变等。虽然最后 2 例病人存在完全性左束支传导阻滞,但结合既往心电图也存在该异常,考虑该异常与免疫性心肌炎无明显相关。超声心动图和心电图变化是评估继发于心肌炎结构和功能变化的重要工具,可以排除心包积液、心力衰竭和腔内血栓等其他原因[19]。免疫相关性心肌炎的心电图可以出现房室传导阻滞、PR 间期的新延长、频繁室性早搏、室性心律失常、ST 段压低或弥漫性 T 波倒置等表现[20],超声心动图可能出现 LVEF 降低,也可能呈现节段性室壁运动异常甚至出现心肌舒张异常但 LVEF 正常。根据 Mahmood [17]的研究,89%的患者有心电图异常,51%的心肌炎病例的 LVEF 正常。Atallah-yunes [21]的研究示免疫相关性心肌炎患者心电图高度变化,64%的患者及 50%死亡的患者的 LVEF 在正常范围内,提示心电图和心脏超声表现无特异性。但有研究提示心电图相对特异性表现为房室传导阻滞。建议免疫治疗的患者在治疗开始和随访时进行连续心功能及心脏生化标志物相关检查,以便早期预防或及时干预。

4.4. 干预措施与转归

本研究中所有患者均以糖皮质激素为核心方案,其中 1 例心脏毒性分级为 G2 期的患者使用了甲强龙 140 mg 联合丙球 20 mg 4 天治疗,余患者均给予激素冲击治疗 3~4 天,其中 1 例合并免疫学肌炎和免疫性肝炎的患者联合了 25 mg 丙球 2 天,第 1 例病人患免疫性肌无力及免疫相关性心肌炎,发病早期使用激素 1 g 联合丙球 20 g 后监测肌钙蛋白仍居高不下,后加用环孢素和骁悉治疗后好转。本研究所有病例均在入院后 11 天内好转。本研究中所有患者均未再启用免疫治疗。作为 ICIs 相关心肌炎治疗的首选及核心方案,早期、足量的糖皮质激素有助于改善心肌炎预后,现无资料提示激素治疗 irAEs 会减弱 ICIs 抗肿瘤效果[2][22]。Mahmood [17]等人报道 86%的使用糖皮质激素治疗的患者,与接受低剂量糖皮质激素治疗的患者相比,使用高剂量糖皮质激素时,患者的肌钙蛋白峰值且主要心血管不良事件较低。尽管在这个回顾性系列中,高剂量的激素相比低剂量的激素起到了什么决定性的作用尚不完全清楚,但该研究推荐首先每天 1 g 糖皮质激素冲击治疗,随后改为每日口服或静脉注射糖皮质激素 1 mg/kg。结合国内外多个免疫相关毒性管理指南,及在我们的病例中心脏毒性分级为 G3 期的患者激素冲击治疗后均有获益,对 G3 期以上心肌炎患者推荐静脉使用甲强龙(1 g/d)冲击治疗 3~5 天,病情改善后甲强龙改为 1~2 mg/kg/d,待传导阻滞及心功能恢复后开始减量,每 1~2 周减量 1 次,减量过程可能持续 6~8 周,甚至更长,直至心脏损伤生物标志物恢复到基线水平后停用[2][5][22]。

已有病例报告或小型病例系列使用免疫球蛋白[23]、霉酚酸酯[24]、英夫利昔单抗[25]、抗胸腺细胞球蛋白[26]、血浆置换[25]成功治疗 ICI 相关心肌炎。这些药物在免疫性心肌炎的治疗中的有效性尚不清楚,一般用于对糖皮质激素治疗欠佳的患者。本研究中的第 1 例病人初步验证了激素联合免疫球蛋白及其他免疫抑制剂的安全性和疗效。

5. 总结与展望

免疫相关性心肌炎是高致死性的 irAEs。尤其在免疫治疗早期,临床医师要警惕其发生并做好心脏功能相关基线检查和监测。当怀疑患者出现免疫相关性心肌炎后,尽早考虑使用大剂量糖皮质激素治疗;如果治疗失败,还有多个二线药物可选择但没有强有力的证据支持。随着免疫相关心脏毒性反应的报道病例的增多,尽管有相关处理的推荐,但进一步研究建立更具体的指南是非常必要的。

参考文献

- [1] Simsek, M., Tekin, S.B. and Bilici, M.J. (2018) Immunological Agents Used In Cancer Treatment. *The Eurasian Journal of Medicine*, 51, 90-94. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18194>

- [2] Thompson, J.A., Schneider, B.J., Brahmer, J., Andrews, S. and Engh, A.J. (2020) NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 230-241. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0012>
- [3] Tajiri, K. and Ieda, M. (2019) Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **6**, Article No. 3. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00003>
- [4] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [5] 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家委员会. 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. <http://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148>
- [6] Moslehi, J.J., Salem, J.E., Sosman, J.A., Lebrun-Vignes, B. and Johnson, D. (2018) Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Lancet*, **391**, 933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)
- [7] Wang, F., Sun, X., Qin, S., Hua, H. and Yang, M. (2020) A Retrospective Study of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis in a Single Center in China. *Chinese Clinical Oncology*, **9**, Article No. 16. <https://doi.org/10.21037/cco.2020.03.08>
- [8] Wang, F., Qin, S.K., Lou, F., Chen, F.X., Shi, M.Q., Liang, X.H., Jiang, H., Jiang, Y., Chen, Y., Du, Y.Y., Xue, J., Zhu, H. and Ren, W. (2020) Retrospective Analysis of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis from 12 Cancer Centers in China. *Journal of Clinical Oncology*, **3**, e15130. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15130
- [9] Advani, P.P., Ballman, K.V., Dockter, T.J., Colon-Otero, G. and Perez, E.A. (2016) Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 581-587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8413>
- [10] 黄光明, 贺盛发, 黄振光, 张宏亮. 15 例帕博利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例分析[J]. 中国药房, 2021, 32(6): 729-735.
- [11] 崔亚萌, 齐新, 魏丽萍, 刘玥. 顺铂心脏毒性的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 351-355.
- [12] 董爽, 胡胜, 欧武陵, 蔡茜. 免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11): 858-863.
- [13] 吴军. 抗肿瘤血管生成药物不良反应的发生机制及处理[J]. 医学综述, 2016, 22(16): 3154-3157.
- [14] Lyon, A.R., Yousaf, N., Battisti, N.M.L., Moslehi, J. and Larkin, J. (2018) Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiovascular Toxicity. *The Lancet Oncology*, **19**, e447-e458. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30457-1)
- [15] Jain, V., Bahia, J., Mohebtash, M. and Barac, A. (2017) Cardiovascular Complications Associated With Novel Cancer Immunotherapies. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, **19**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0532-8>
- [16] Bonaca, M.P., Olenchock, B.A., Salem, J.E., Wiviott, S.D., Ederhy, S., Cohen, A., Stewart, G.C., Choueiri, T.K., Di Carli, M., Allenbach, Y., Kumbhani, D.J., Heinzerling, L., Amiri-Kordestani, L., Lyon, A.R., Thavendiranathan, P., Padera, R., Lichtman, A., Liu, P.P., Johnson, D.B. and Moslehi, J. (2019) Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation*, **140**, 80-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497>
- [17] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., Nohria, A., Reynolds, K.L., Heinzerling, L.M., Sullivan, R.J., Damrongwatanasuk, R., Chen, C.L., Gupta, D., Kirchberger, M.C., Awadalla, M., Hassan, M.Z.O., Moslehi, J.J., Shah, S.P., Ganatra, S., Thavendiranathan, P., Lawrence, D.P., Groarke, J.D. and Neilan, T.G. (2018) Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jcica.2018.03.012>
- [18] Mir, H., Alhoussein, M., Alrashidi, S., Alzayer, H., Alshatti, A., Valettas, N., Mukherjee, S.D., Nair, V. and Leong, D.P. (2018) Cardiac Complications Associated With Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *The Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 1059-1068. <https://doi.org/10.1016/j.jcica.2018.03.012>
- [19] Nieminen, M.S., Heikkilä, J. and Karjalainen, J. (1984) Echocardiography in Acute Infectious Myocarditis: Relation to Clinical and Electrocardiographic Findings. *The American Journal of Cardiology*, **53**, 1331-1337. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90089-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90089-4)
- [20] Palaskas, N., Lopez-Mattei, J., Durand, J.B., Iliescu, C. and Deswal, A. (2020) Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e013757. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013757>

-
- [21] Atallah-Yunes, S.A., Kadado, A.J., Kaufman, G.P. and Hernandez-Montfort, J. (2019) Immune Checkpoint Inhibitor Therapy and Myocarditis: A Systematic Review of Reported Cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **145**, 1527-1557. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02927-x>
- [22] Brahmer, J.R., Lacchetti, C., Schneider, B.J., Atkins, M.B., Brassil, K.J., Caterino, J.M., Chau, I., Ernstoff, M.S., Gardner, J.M., Ginex, P., Hallmeyer, S., Holter Chakrabarty, J., Leighl, N.B., Mammen, J.S., McDermott, D.F., Naing, A., Nastoupil, L.J., Phillips, T., Porter, L.D., Puzanov, I., Reichner, C.A., Santomaso, B.D., Seigel, C., Spira, A., Suarez-Almazor, M.E., Wang, Y., Weber, J.S., Wolchok, J.D. and Thompson, J.A. (2018) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1714-1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
- [23] Norwood, T.G., Westbrook, B.C., Johnson, D.B., Litovsky, S.H., Terry, N.L., McKee, S.B., Gertler, A.S., Moslehi, J.J. and Conry, R.M. (2017) Smoldering Myocarditis Following Immune Checkpoint Blockade. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **5**, 91. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0296-4>
- [24] Arangalage, D., Delyon, J., Lermuzeaux, M., Ekpe, K., Ederhy, S., Pages, C. and Lebbé, C. (2017) Survival after Fulminant Myocarditis Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, **167**, 683-684. <https://doi.org/10.7326/L17-0396>
- [25] Frigeri, M., Meyer, P., Banfi, C., Giraud, R., Hachulla, A.L., Spoerl, D., Friedlaender, A., Pugliesi-Rinaldi, A. and Dietrich, P.Y. (2018) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A New Challenge for Cardiologists. *The Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 92.e1-92.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.025>
- [26] Tay, R.Y., Blackley, E., McLean, C., Moore, M., Bergin, P., Gill, S. and Haydon, A. (2017) Successful Use of Equine Anti-Thymocyte Globulin (ATGAM) for Fulminant Myocarditis Secondary to Nivolumab Therapy. *British Journal of Cancer*, **117**, 921-924. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.253>