

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210146

• 综述 •

免疫检查点抑制剂相关心脏毒性及其防治研究进展

樊 剑¹, 周慈航¹, 周小丹¹, 于曼丽^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院全科医学科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院心血管内科, 上海 200433

[摘要] 免疫检查点分子参与T细胞的功能调节,防止其攻击自身组织,在免疫反应稳态中发挥了重要的作用。免疫检查点抑制剂(ICIs)在免疫系统受到抑制时可恢复机体免疫系统对肿瘤的杀伤能力,为多数恶性肿瘤提供了一个有效的治疗方法,现已成为肿瘤治疗的研究热点。然而,在恶性肿瘤治疗中,ICIs的广泛应用导致了心血管系统的免疫相关不良事件,其中心脏毒性是较常见的ICIs相关免疫毒性反应之一,如心肌病、心肌炎和致命性心力衰竭,但常常易被人们忽视。本文就不同ICIs对心脏的不良反应及其防治作一综述。

[关键词] 免疫检查点;免疫检查点抑制剂;恶性肿瘤;心脏毒性

[中图分类号] R 979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2022)12-1445-06

Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity and its prevention and treatment: research progress

FAN Jian¹, ZHOU Ci-hang¹, ZHOU Xiao-dan¹, YU Man-li^{2*}

1. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Cardiovasology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Immune checkpoint molecules are involved in the functional regulation of T cells to prevent them from attacking their own tissues and play an important role in the homeostasis of immune response. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) can restore the ability of the immune system to kill tumors when the immune system is suppressed, providing an effective method for the treatment of most malignant tumors, and have become a research focus of tumor therapy. However, the wide application of ICIs in the treatment of malignant tumors has led to immune-related adverse events in the cardiovascular system, among which cardiotoxicity is one of the more common ICIs-based immunotoxic reactions, such as cardiomyopathy, myocarditis and fatal heart failure, but it is easy to be ignored. This article reviews the adverse reactions of different ICIs to the heart and their prevention and treatment.

[Key words] immune checkpoint; immune checkpoint inhibitors; malignant tumor; cardiotoxicity

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(12): 1445-1450]

免疫系统通过调节细胞表面分子的复杂网络来控制免疫反应,以达到保护机体免受威胁及对自身抗原无反应的目的^[1]。免疫检查点通过控制T细胞的激活和调节T细胞功能效应来预防T细胞自身免疫反应的启动,并贯穿于整个机体的生理反应过程^[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint

inhibitors, ICIs)的出现和发展显著改善了目前的癌症治疗方法,主要通过促进免疫系统对肿瘤细胞产生广泛的免疫反应来发挥作用^[3]。然而,ICIs相关心脏毒性的临床表现十分广泛,包括急性心力衰竭、室性心律失常、多器官功能衰竭、心源性休克,甚至死亡^[4]。本文对参与ICIs相关心脏毒性

[收稿日期] 2021-02-19 **[接受日期]** 2022-06-08

[基金项目] 上海市“医苑新星”青年医学人才资助项目(沪卫人事[2020]087号),海军军医大学(第二军医大学)教学成果立项培育项目(JPY2020B30),海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院教学成果立项培育项目(CGPy2021B09)。Supported by Shanghai Outstanding Youth Medical Talent Program of New Stars in Medical Circle (HWRS [2020] 087), Teaching Achievement Cultivation Program of Naval Medical University (Second Military Medical University) (JPY2020B30), and Teaching Achievement Cultivation Program of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (CGPY2021B09).

[作者简介] 樊 剑, 硕士生. E-mail: fanjiann1@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162513, E-mail: yumanli2006@163.com

的机制进行了分类,并阐明了抑制不同免疫检查点分子对心脏的不良影响及相应防治方法,以提高大家对其危害性的认识。

1 ICI 的类型

ICIs 是一种新型的抗肿瘤药物,其作用机制是通过特异性结合程序性死亡蛋白 1 (programmed death 1, PD-1) 及其配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 和淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3) 靶点,并阻断免疫耐受的关键调节因子恢复机体的免疫细胞活性,产生抗肿瘤反应,从而达到杀灭肿瘤细胞的作用^[5]。目前临床上应用的 ICIs 主要有两大类,一是阻断 PD-1 与 PD-L1 信号通路的药物,包括帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、纳武利尤单抗 (nivolumab) 和阿特珠单抗 (atezolizumab);二是阻断 CTLA-4 及其信号通路的药物如伊匹木单抗 (ipilimumab)。

2 ICIs 应用现状

随着对免疫检查点作用机制的深入研究,在尿路上皮癌、肾细胞癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌和霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤中,ICIs 如 CTLA-4、PD-1/PD-L1,均表现出良好的抗肿瘤活性^[6],目前已被广泛应用于临床。有研究表明,帕博利珠单抗和纳武利尤单抗等 PD-1 抑制剂可以重新恢复免疫系统识别和清除肿瘤的能力^[7],非小细胞肺癌患者因 PD-L1 高表达致抗 PD-1/PD-L1 治疗有更好的疗效^[8]。然而在 ICIs 治疗中,PD-L1 高表达并不是优先考虑使用 ICIs 治疗的依据^[8]。与标准的治疗方案相比,ICIs 的使用方法有单一 ICIs 注射、与其他 ICIs 联合注射和与放化疗及其他类型的药物联合注射^[9]。有研究结果证实了 ICIs 治疗晚期肝细胞癌的有效性,在胆管癌治疗中的有效性正在评估中^[10]。ICIs 疗法的目的是通过破坏肿瘤逃离免疫系统的途径从而在体内产生抗肿瘤活性^[11]。免疫检查点抑制剂相关不良反应 (immuncheckpoint inhibitor-related adverse effects, irAEs) 与放化疗典型的不良反应不同,不同患者对免疫治疗的个体反应也不同,irAEs 可能发生在治疗后数月或在肿瘤大小、外观显著变化后,甚

至使用 ICIs 的全程均可发生 irAEs^[12]。

3 免疫检查点的作用机制

免疫检查点是指免疫系统中的限制性和抑制性通路,其对保持自我耐受性起到至关重要的作用。耐受性为调节免疫细胞的扩增和针对特定抗原的免疫应答的自然协调,其中代表突变的肿瘤细胞被识别为自身细胞。耐受是由一些组成部分建立的,包括所谓的“免疫检查点”途径,其下调免疫系统功能,促进调节性免疫细胞的功能,产生免疫抑制细胞因子和趋化因子^[13]。激活的 T 细胞分泌大量的细胞因子能够上调免疫检查点,因此可以通过抑制或下调 T 细胞活化来防止炎症造成的组织损伤,此为正常负反馈调节的一部分^[14]。由此可见,ICIs 起到了免疫系统刹车的作用。免疫检查点分子在细胞免疫调节及其耐药机制中发挥着重要的作用,在肿瘤生物学其他方面的作用有待进一步研究。研究表明免疫检查点分子控制着肿瘤微环境、肿瘤特异性免疫反应及肿瘤的能量代谢,从而导致免疫细胞和肿瘤细胞代谢模式的重塑,肿瘤细胞通过激活某些免疫检查点蛋白抑制 T 细胞的激活,最终导致肿瘤细胞免疫抵抗的增强^[15]。在初步识别免疫检查点后,PD-1 及其配体 (PD-L1 和 PD-L2)、CTLA-4 及其配体 (B7-1 和 B7-2)、LAG-3 及其配体 [主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II)]、具有 Ig 和 Ig 区域的 T 细胞免疫受体配体 (CD155 和 CD112)、T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域含蛋白 3 及其配体 (癌胚抗原相关细胞黏附分子 1、高迁移率族蛋白 B1 和半乳凝素 9)、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞衰减子及其配体、T 细胞活化的 V 域 Ig 抑制物 B7-H3 和 B7-H4 等,均已被认为是抗肿瘤免疫应答的重要调节因子,充分理解上述受体及配体的调控机制有助于将 ICIs 应用于肿瘤治疗联合用药。

4 ICIs 相关心脏毒性内在机制

ICIs 相关心脏毒性的确切机制尚不明确,不同 ICIs 产生毒性的内在机制不同。

4.1 CTLA-4 CD28 是一种共刺激 T 细胞表面糖蛋白,在许多 T 细胞的细胞骨架重塑、细胞因子产生、细胞存活和分化等过程中发挥关键作

用。CTLA-4 是一种与 CD28 有 31% 同源氨基酸的 T 细胞表面糖蛋白, 是肿瘤靶向治疗的一个潜在靶点^[16]。CD28 通过与抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 上的配体 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2) 结合刺激 T 细胞活化的下游过程, 从而在 T 细胞活化中发挥关键作用^[17]。而 CTLA-4 作为一种关键的抑制分子, 可抑制 T 细胞信号转导激活。T 细胞激活或抑制的主要原因是作为共抑制分子的 CTLA-4 和作为共刺激分子的 CD28 之间竞争结合它们共同的受体, 然而 CTLA-4 比 CD28 对 B7-1 和 B7-2 有更大的亲和力, 因此在竞争中胜过 CD28 并导致生理条件下的免疫耐受状态^[18]。Grabie 等^[19]的研究表明, CTLA-4 的遗传缺陷会导致自身免疫性 T 细胞介导的心肌炎的风险增加, 并增加心脏抗原特异性效应 T 细胞的致病性。

用于治疗晚期或转移性黑色素瘤的药物或联合治疗最多只能证明有效性或无进展生存期的增加, 但未能改善总生存期。据报道, 伊匹木单抗是一种抗 CTLA-4 的人单克隆抗体, 是首个被证明可以改善患者总生存期的免疫治疗药物, 其改变了恶性肿瘤的治疗现状, 患者的医疗需求也因此进一步得到满足; 然而, 伊匹木单抗会引起心脏系统的 irAEs, 包括心肌炎、心肌病、心肌纤维化、心包炎, 甚至严重的心力衰竭^[20]。

4.2 PD-1 PD-1 是一种位于 T 细胞上的 Ig 超家族蛋白, 在结构上与 CD28/CTLA-4 同源, 在 APC 上可结合 PD-L1 和 PD-L2。PD-1 在多种类型的血液细胞上表达, 如 B 细胞、T 细胞、调节性 T 细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞。PD-L1 和 PD-L2 的相互作用被认为是抑制免疫反应的重要途径, 而肿瘤细胞可以限制这些途径^[21]。PD-1 的阻断可恢复 T 细胞数量和功能, 该轴的靶向治疗性在多种恶性肿瘤中表现出显著的有效性, 包括霍奇金淋巴瘤、皮肤鳞状细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、微卫星不稳定或错配修复缺陷型肿瘤、黑色素瘤、尿路上皮癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌^[22]。与标准治疗相比, 针对 PD-1 的新治疗方法可能会改变晚期癌症患者的预后, 提高总生存率^[23]。PD-1 和 CTLA-4 在免疫反应的不同阶段抑制 T 细胞活化, 产生不同的抑制强度, PD-1 对非淋巴组织的外周耐受性更重要, 对效应 T 细胞的影响更大。研

究结果表明, 免疫治疗期间心脏损伤的发病机制为 PD-1 抑制剂通过调节 microRNA-34a/Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 信号通路和诱导心肌炎症发挥其促进 M1 表型巨噬细胞极化和心脏损伤的作用^[24]。

目前, 一些针对 PD-1 的单克隆抗体 (纳武利尤单抗、帕博利珠单抗) 已被用于治疗各种癌症^[25]。纳武利尤单抗通过抑制肿瘤细胞表面 PD-1 的表达诱导淋巴细胞攻击肿瘤细胞, 是一种治疗恶性肿瘤的新方法。纳武利尤单抗靶向治疗可能会产生 irAEs, 包括肺炎、结肠炎、甲状腺功能不全, 以及罕见的重症肌无力、格林-巴利综合征和 1 型糖尿病, 此外心肌炎的复发率约为 0.06%^[4]。帕博利珠单抗是美国 FDA 批准的首个靶向肿瘤治疗中增强免疫系统的 PD-1 抑制剂^[25]。肿瘤细胞上共抑制分子表达上调, 通过抑制免疫应答的识别和破坏阶段逃避免疫系统^[26]。心肌炎是一种罕见的与 ICIs 相关免疫治疗并发症, 可能导致急性心脏炎症 (如暴发性心肌炎), 死亡率较高。经统计分析, ICIs 诱导的心血管毒性的死亡率相对高于其他并发症, 常见的癌症治疗方法与抗 PD-L1 等 ICIs 联合使用会增加死亡率^[27]。79% 接受帕博利珠单抗治疗的患者伴有 irAEs, 导致心肌炎和急性心力衰竭等严重病情进展^[28]。

4.3 PD-L1 PD-L1 在肿瘤细胞上高表达, 主要与外周组织中 T 细胞功能的负调控有关^[21]。阿特珠单抗是美国 FDA 批准的首个 PD-L1 抑制剂, 用于一线治疗和化疗的转移性非小细胞肺癌患者。PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-L1 途径而抑制 PD-L1 过表达, 阻断 CD8⁺ T 淋巴细胞的负调节信号, 激活 CD8⁺ T 淋巴细胞, 增强杀灭肿瘤细胞的作用。此外, PD-L1 抑制剂可以降低调节性 T 淋巴细胞数量, 逆转机体免疫耐药状态, 降低肿瘤细胞的免疫逃逸, 从而增强抗肿瘤作用。Seetharamu 等^[29]报道 1 例患者接受阿特珠单抗治疗后出现了持续性心力衰竭。同时, Liu 等^[30]报道 1 例疑似患有心肌炎的患者接受阿特珠单抗治疗后发生了心源性休克, 且该患者既往无心脏病史。

度伐利尤单抗 (durvalumab) 是一种经过工程化、选择性、人类高亲和性的 IgG1 (κ 链) 单克隆抗体, 可阻止 PD-L1 与 PD-1 和 CD80 的结合, 是针对 PD-L1 的靶向免疫疗法, 在非小细胞肺癌患

者中表现出良好的抗肿瘤活性^[31]。美国FDA报道称度伐利尤单抗诱导的心肌炎发生率低于1%^[32]。阿维鲁单抗(avelumab)是一种IgG1单克隆抗体,以PD-L1为靶向,阻止PD-L1与PD-1的结合,而不影响它们的相互作用^[33]。此外,据报道在阿维鲁单抗的临床试验中,心肌炎的发生率低于1%^[34]。

4.4 LAG-3

LAG-3是一种免疫系统受体,在多种免疫细胞上表达,如CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞,已有研究表明LAG-3是T细胞受体(T cell receptor, TCR)的主要抑制剂^[35]。LAG-3通过影响MHC-II和CD4及MHC-II和TCR之间的相互作用阻止免疫应答过程中的TCR信号。CD3和LAG-3之间的交联通过抑制钙离子交换导致细胞因子分泌受损和T细胞增殖受损^[36]。曾有报道1例黑色素瘤患者在使用纳武利尤单抗和抗LAG-3药物治疗后出现心动过速和低血压,但LAG-3导致心脏毒性的内在机制有待进一步研究^[37]。

5 ICI相关心脏毒性的防治

在恶性肿瘤的诊治过程中,使用ICIs治疗前应对患者进行心电图、超声心动图、心肌酶谱等常规检查,以排除心血管基础疾病、糖尿病等相关风险;使用ICIs后,必须对患者进行严密观察,若怀疑患者出现ICIs相关心脏毒性临床表现,应立即请心内科专家会诊,并及时全面复查心电图、动态心电图、超声心动图、心脏磁共振、心肌酶谱、感染指标等检查检验项目,评估心血管系统的损伤程度,必要时行心肌活检等有创检查。当检查结果确定发生ICIs相关心脏毒性反应,应立即根据相关指南予以治疗,需要强调的是,即使按照指南积极进行诊断和治疗,患者死亡的风险仍然很高^[38]。一般患者发生免疫相关不良反应时应立即停止ICIs,重症患者在停用ICIs的基础上,第一时间开始ICU级别监护、卧床休息、吸氧、甲泼尼龙(1g/d)脉冲式治疗,直至心脏功能恢复到基线水平,之后将激素减量并在4~6周停用^[39]。有研究表明,低剂量类固醇激素和高水平的肌钙蛋白与主要心血管不良事件发生率相关,这也解释了即使及早使用糖皮质激素却仍无法控制ICIs相关心脏毒性的原因^[6]。因此,及时且足量使用糖皮质激素才能有效降低ICIs相关心脏毒性患者的死亡率。在积极采取上述治疗措施24h后,若患者病情仍未好转,则需考

虑联合应用免疫抑制剂治疗,包括抗胸腺细胞球蛋白、英夫利西单抗、静脉注射用丙种球蛋白和吗替麦考酚酯^[40]。由于ICIs相关心脏毒性具有急进性的临床表现及较高的死亡率,推测及时、高剂量类固醇治疗会降低不良后果的发生风险^[41]。此外,在整个治疗过程中也需要严密监测患者的生命体征、心肌酶谱、心功能等相关指标,后续是否重新使用ICIs治疗应根据患者身体状况综合评估后决定。

6 小结

在恶性肿瘤靶向治疗中使用ICIs可能会导致心脏毒性不良事件,如急性冠状动脉综合征、心包炎、传导异常、心肌病和心肌炎等,由于大量的ICIs相关心脏毒性导致较高的死亡率,因此在使用时应充分了解其不良反应^[42]。近年来ICIs引起的心脏毒性逐渐降低,但在使用ICIs治疗的患者中也有报道过几例致命的心力衰竭和心肌炎^[25]。ICIs治疗的临床表现在不同类型的肿瘤中各不相同,而且在很大程度上无法预测,因此降低irAEs是一个在肿瘤靶向治疗中有临床意义的研究领域。为了避免ICIs的心脏毒性,联合治疗比单用ICIs治疗可以改善治疗结果。免疫检查点疗法的时代已经到来,然而临床医师很难确定最佳的治疗方法,为此,有必要在医院成立一个专门的肿瘤免疫治疗相关心脏毒性诊治小组,对有ICIs相关心脏毒性的患者进行及时鉴别,可能有助于为患者治疗制定高效标准化的建议。在ICIs治疗过程中如何对心脏毒性进行监测和诊断还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] CEERAZ S, NOWAK E C, BURNS C M, NOELLE R J. Immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in rheumatic disease[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: 469. DOI: 10.1186/s13075-014-0469-1.
- [2] MICHEL L, RASSAF T, TOTZECK M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 25: 100420. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100420.
- [3] MOBINI N, DHILLON R, DICKEY J, SPOON J, SADROLASHRAFI K. Exclusive cutaneous and subcutaneous sarcoidal granulomatous inflammation due to immune checkpoint inhibitors: report of two cases with unusual manifestations and review of the literature[J/OL].

- Case Rep Dermatol Med, 2019, 2019: 6702870. DOI: 10.1155/2019/6702870.
- [4] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, CHALKIAS S, GORHAM J, XU Y M, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1749-1755.
- [5] 樊剑, 赵家义, 韩一平. 免疫检查点抑制剂相关毒性的机制及其治疗的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41: 154-160.
- [6] ROCHA M, CORREIA DE SOUSA J, SALGADO M, ARAÚJO A, PEDROTO I. Management of gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibitor[J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2019, 26: 268-274.
- [7] NISHINO M, RAMAIYA N H, HATABU H, HODI F S. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 655-668.
- [8] BRODY R, ZHANG Y, BALLAS M, SIDDIQUI M K, GUPTA P, BARKER C, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review[J]. *Lung Cancer*, 2017, 112: 200-215.
- [9] PAVAN A, ATILI I, PASELLO G, GUARNERI V, CONTE P F, BONANNO L. Immunotherapy in small-cell lung cancer: from molecular promises to clinical challenges[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 205. DOI: 10.1186/s40425-019-0690-1.
- [10] KUDO M. Immuno-oncology in hepatocellular carcinoma: 2017 update[J]. *Oncology*, 2017, 93(Suppl 1): 147-159.
- [11] BEATTY G L, GLADNEY W L. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 687-692.
- [12] WOOD L S, MOLDAWER N P, LEWIS C. Immune checkpoint inhibitor therapy: key principles when educating patients[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2019, 23: 271-280.
- [13] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, PARDOLL D M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 275-287.
- [14] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, RIBAS A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168: 707-723.
- [15] LIM S, PHILLIPS J B, MADEIRA DA SILVA L, ZHOU M, FODSTAD O, OWEN L B, et al. Interplay between immune checkpoint proteins and cellular metabolism[J]. *Cancer Res*, 2017, 77: 1245-1249.
- [16] HARPER K, BALZANO C, ROUVIER E, MATTÉI M G, LUCIANI M F, GOLSTEIN P. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location[J]. *J Immunol*, 1991, 147: 1037-1044.
- [17] TSOUKALAS N, KIAKOU M, TSAPAKIDIS K, TOLIAM, ARAVANTINOY-FATOROU E, BAXEVANOS P, et al. PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. *J BUON*, 2019, 24: 883-888.
- [18] YUN S, VINCELETTE N D, MANSOUR I, HARIRI D, MOTAMED S. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication[J/OL]. *Case Rep Oncol Med*, 2015, 2015: 794842. DOI: 10.1155/2015/794842.
- [19] GRABIE N, LICHTMAN A H, PADERA R. T cell checkpoint regulators in the heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115: 869-877.
- [20] CAMACHO L H. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations[J]. *Cancer Med*, 2015, 4: 661-672.
- [21] PLANES-LAINE G, ROCHIGNEUX P, BERTUCCI F, CHRÉTIEN A S, VIENS P, SABATIER R, et al. PD-1/PD-L1 targeting in breast cancer: the first clinical evidences are emerging. A literature review[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1033. DOI: 10.3390/cancers11071033.
- [22] SALMANINEJAD A, VALILOU S F, SHABGAH A G, ASLANI S, ALIMARDANI M, PASDAR A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 16824-16837.
- [23] NOVOTNY J F Jr, COGSWELL J, INZUNZA H, HARBISON C, HORAK C, AVERBUCH S. Establishing a complementary diagnostic for anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 1966-1969.
- [24] XIA W Z, ZOU C L, CHEN H B, XIE C Y, HOU M. Immune checkpoint inhibitor induces cardiac injury through polarizing macrophages via modulating microRNA-34a/Krüppel-like factor 4 signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 575. DOI: 10.1038/s41419-020-02778-2.
- [25] VARRICCHI G, GALDIERO M R, MARONE G, CRISCUOLO G, TRIASSI M, BONADUCE D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *ESMO Open*, 2017, 2: e000247. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000247.
- [26] MANCANO M A, LAPIN J, PAIK A. ISMP adverse drug reactions: pheochromocytoma crisis induced by metoclopramide baclofen dependence following high-dose therapy fatal cardiotoxicity following high-dose cyclophosphamide acute anterograde amnesic syndrome induced by fentanyl ivermectin-induced toxic epidermal

- necrosis pembrolizumab-induced type 1 diabetes[J]. *Hosp Pharm*, 2019, 54: 241-245.
- [27] WANG Q Q, HU B J. Successful therapy for autoimmune myocarditis with pembrolizumab treatment for nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2019, 7: 247. DOI: 10.21037/atm.2019.04.73.
- [28] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, NOHRIA A, REYNOLDS K L, HEINZERLING L M, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: 1755-1764.
- [29] SEETHARAMU N, PREESHAGUL I R, SULLIVAN K M. New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer—impact of atezolizumab[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017, 8: 67-78.
- [30] LIU E, GUHA A, JIA K, AYERS A M, BOUDOULAS K D, BERTINO E, et al. Cardiogenic shock in a patient being treated with atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 114: 106-107.
- [31] SRIDHAR S, PAZ-ARES L, LIU H, SHEN K, MOREHOUSE C, RIZVI N, et al. Prognostic significance of liver metastasis in durvalumab-treated lung cancer patients[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20: e601-e608. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.06.020.
- [32] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, VICENTE D, MURAKAMI S, HUI R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1919-1929.
- [33] DIRIX L Y, TAKACS I, JERUSALEM G, NIKOLINAKOS P, ARKENAU H T, FOREROTORRES A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167: 671-686.
- [34] SHIRLEY M. Avelumab: a review in metastatic Merkel cell carcinoma[J]. *Target Oncol*, 2018, 13: 409-416.
- [35] HUANG L F, QIAO G L, WU J P, REN J. Retracted: expression of lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) immune checkpoint receptor identifies a tumor-reactive T cell population in the peripheral blood of patients with colorectal cancer[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4400. DOI: 10.12659/MSM.917907.
- [36] LONG L, ZHANG X, CHEN F C, PAN Q, PHIPHATWATCHARA P, ZENG Y Y, et al. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy[J]. *Genes Cancer*, 2018, 9: 176-189.
- [37] DIMITRIOU F, MATTER A V, MANGANA J, UROSEVIC-MAIWALD M, MICALETTO S, BRAUN R P, et al. Cytokine release syndrome during sequential treatment with immune checkpoint inhibitors and kinase inhibitors for metastatic melanoma[J]. *J Immunother*, 2019, 42: 29-32.
- [38] 刘姗,丛明华,于雷. 欧洲肿瘤内科学会、美国临床肿瘤学会/美国国家综合癌症网络免疫检查点抑制剂相关心血管毒性管理指南解读[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12: 48-51.
- [39] BRAHMER J R, LACCETTI C, SCHNEIDER B J, ATKINS M B, BRASSIL K J, CATERINO J M, 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: 1714-1768.
- [40] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 252-264.
- [41] MARTINS F, SYKIOTIS G P, MAILLARD M, FRAGA M, RIBI C, KUNTZER T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: e54-e64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30828-3.
- [42] AGRAWAL N, KHUNGER A, VACHHANI P, COLVIN T A, HATTOUM A, SPANGENTHAL E, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: case series and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12: 260-276.

[本文编辑] 商素芳