

引用格式:杨丽瑶,王娟,李敏,等. 无症状性免疫检查点抑制剂相关性心肌炎:案例及文献回顾[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2023, 46(3): 126-133. [YANG L Y, WANG J, LI M, *et al.* Asymptomatic immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: Case report and literature review [J]. Journal of Natural Science of Hunan Normal University, 2023, 46(3): 126-133.] DOI: 10.7612/j.issn.2096-5281.2023.03.014

无症状性免疫检查点抑制剂相关性心肌炎: 案例及文献回顾

杨丽瑶¹, 王娟¹, 李敏¹, 张瑶¹, 彭美玲², 陈易超³, 段华新¹, 范莎莎^{1*}

(1. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)肿瘤科, 中国长沙 410000; 2. 柳州市人民医院肿瘤科, 中国柳州 545000;
3. 长沙县人民医院(湖南省人民医院星沙院区)肿瘤科, 中国长沙 410100)

摘要 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)一方面提高了肿瘤患者的总生存时间及无进展生存期, 另一方面也出现了一系列免疫相关不良反应, 在免疫不良反应中 ICI 相关性心肌炎发病率低, 但致死率高。无症状性 ICI 相关性心肌炎因为其发病隐匿, 临床难以发现。本文采用 SPSS 27.0 统计分析本科室 2 例病例及在 Pubmed 和中国知网检索到的 9 例无症状性 ICI 相关性心肌炎病例, 结果表明: 无症状性 ICI 相关性心肌炎患者在 ICI 相关性心肌炎患者中, 男性、高龄是其高危因素; 合并基础心血管疾病及其他免疫相关性疾病的患者病情进展更快, 临床症状更重; 肌钙蛋白及 CK-MB 和 CK 指标在早期诊断中具有重要价值; 早期足量激素治疗有利于疾病的控制, 降低死亡率, 然后再重启免疫治疗可能是安全有效的。

关键词 免疫检查点抑制剂; 心肌炎; 心脏毒性; 无症状性心肌炎

中图分类号 R969.3

文献标识码 A

文章编号 2096-5281(2023)03-0126-08

Asymptomatic Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myocarditis: Case Report and Literature Review

YANG Li-yao¹, WANG Juan¹, LI Min¹, ZHANG Yao¹, PENG Mei-ling², CHEN Yi-chao³,
DUAN Hua-xing¹, FAN Sha-sha^{1*}

(1. Department of Oncology, Hunan Provincial People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410000, China;
2. Department of Oncology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545000, China;
3. Department of Oncology, Changsha County People's Hospital (Xingsha Campus of Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410100, China)

Abstract In recent years, immune checkpoint inhibitor (ICI) has improved the overall survival (OS) rate and the progression-free survival (PFS) of tumour patients on the one hand, but on the other hand, a series of immune-related adverse event (irAE) has also emerged. Among the immune adverse events, ICI-related myocarditis has a low incidence but a high mortality rate. Asymptomatic patients with ICI-associated myocarditis are difficult to be detected clinically because of its insidious onset. In this paper, nine cases of asymptomatic ICI-associated myo-

收稿日期: 2023-01-29

基金项目: 湖南省卫生健康委员会基金项目(20201859)

* 通信作者: 范莎莎, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 实体瘤肿瘤靶向治疗, E-mail: shashafan0225@hunnu.edu.cn.

carditis combined with two reported patients were searched through Pubmed and China Knowledge Network, and the statistical analysis was performed using SPSS version 27.0. The results showed that the male and old age were the high risk factors of asymptomatic ICI-associated myocarditis. Patients with basic cardiovascular diseases and other immune-related diseases had faster progresses and severe clinical symptoms. Troponin, CK-MB and CK had great value for early diagnosis. Early and sufficient hormone treatment was conducive to disease control and reducing mortality. Restarting immunotherapy was probably safe and effective.

Key words immune checkpoint inhibitors; myocarditis; cardiotoxicity; asymptomatic myocarditis

随着分子生物学及免疫学的研究不断深入,免疫治疗成为肿瘤治疗的一个重要选择方式。目前在晚期非小细胞肺癌的研究中显示,免疫检查点抑制剂联合化疗较单纯化疗能明显延长无进展生存期(Progression-Free-Survival, PFS)和总生存时间(Overall survival, OS)^[1];在中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南中,食管癌免疫联合化疗已成为进展期食管癌的一线治疗方法^[2]。虽然免疫治疗在临床获益,但也带来了一系列副反应。免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)可以发生于内分泌器官、胃肠道、肺以及心脏等相关组织^[3],其中心脏相关毒性,尤其是免疫性心肌炎,具有发病率低但致死率高的特点,需要我们重点关注。目前临床常用的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)有细胞毒性T细胞抗原-4(Cytotoxic T cell antigen-4, CTAL-4)及程序性死亡受体1(Programmed death 1, PD-1)和程序性死亡受体配体(Programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)。近5年来,关于无症状性ICI相关性心肌炎的病例报道少,相关研究更少。本文中两例患者经免疫联合化疗后出现无症状性ICI相关性心肌炎,经激素治疗后病情好转出院。笔者结合对该疾病的系统综述,探讨针对无症状性ICI相关性心肌炎患者的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 资料

本文筛选出近5年来本科室2例无症状性ICI相关性心肌炎案例以及在Pubmed、中国知网检索出的9例无症状性ICI相关性心肌炎病例,纳入标准为:(1)免疫检查点抑制剂治疗后出现心脏损伤生物标志物指标升高,且无心血管相关症状;(2)免疫用药后无任何心血管症状且肌酸肌酶(Creatine Kinase, CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)超过正常值上限2.5倍,肌钙蛋白明显高于基线水平;(3)美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南定义为G1或G2级患者。以下为2例案例。

案例1

患者,男,78岁,2021年12月19日因“呼吸困难半月,加重1天”入院,免疫组织化验结果显示:CK(pan)(+), Vimentin(+), CD68(弱+), CD163(-), S-100(-), CgA(-), CD56(+), Syn(-), Ki67(+, 40%), p63(-), p40(-), TTF-1(-), Napsin A(-), BRG1(+), CK7(局灶+)。入院诊断:原发性气管大细胞癌(T2N1M0),既往体健,无基础心脏病史。基线心电图(图1-a)及心肌酶指标正常。分别于2022年2月11日和3月10日进行卡瑞利珠单抗(200 mg)+紫杉醇酯质体(240 mg)+卡铂(400 mg)免疫化疗。4月1日就诊心电图(图1-b)显示:窦性心律,房性早搏,不完全性右束支传导阻滞。心肌酶指标:乳酸脱氢酶 $338.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: $100 \sim 240 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),肌酸激酶 $1169.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: $10 \sim 175 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),心型肌酸激酶 $33.00 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: $0 \sim 24 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),肌红蛋白 $646.10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: $0 \sim 85 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),肌钙蛋白 $0.626 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: $0 \sim 0.034 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),B型钠尿肽前体(NT-proBNP)测定: $140.4 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: $0 \sim 1800 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)。心脏彩超显示:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)62%。患者无胸痛、胸闷等不适,入院诊断为:无症状性ICI相关性心肌炎,于4月1日停止免疫及化疗,4月2日行甲泼尼龙琥珀酸钠(80 mg 静滴,1次/天)治疗,冲击治疗一周后改甲泼尼龙片(25 mg 口服,3次/天),每2周减量一次,逐渐减量至甲泼尼龙片(12 mg 口服,1次/天)于5月10日停药。患者糖皮质激素治疗期间心电图变化见图1,住院期间心肌酶指标变化见图2。5月8日患者肌钙蛋白指标恢复正常,心电图仍为完全性右束支传导阻滞。后续按期化疗未再启用免疫治疗。2022年7月因化疗不耐受改用达拉菲尼+曲美替尼靶向治疗,目前随访患者肿瘤控制稳定。

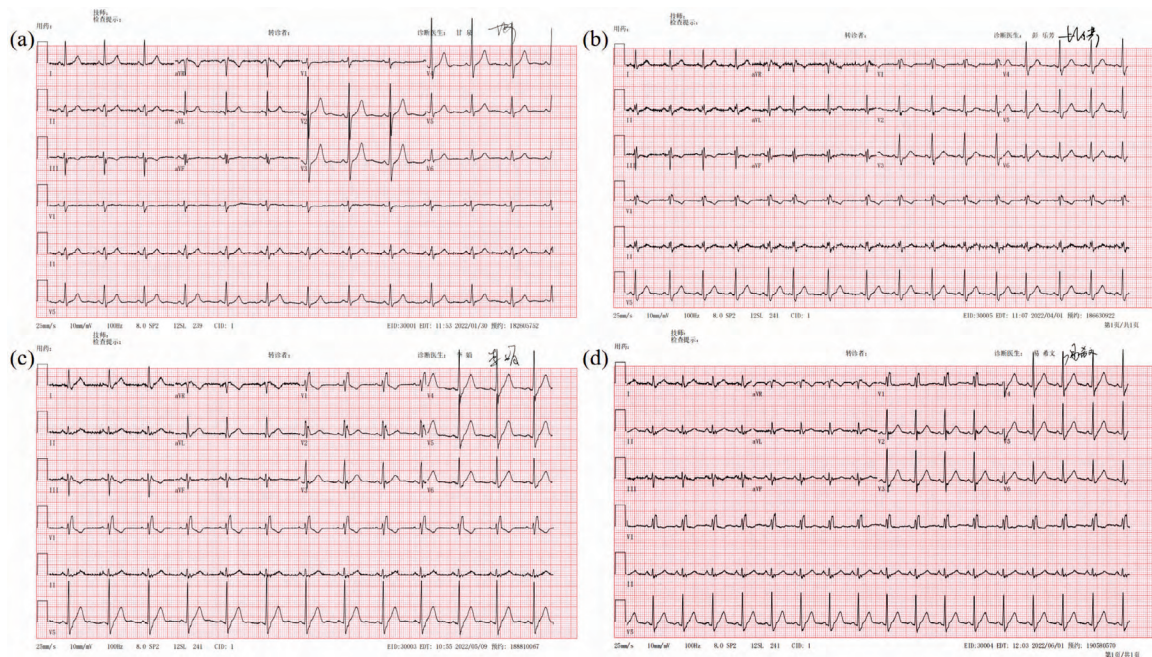
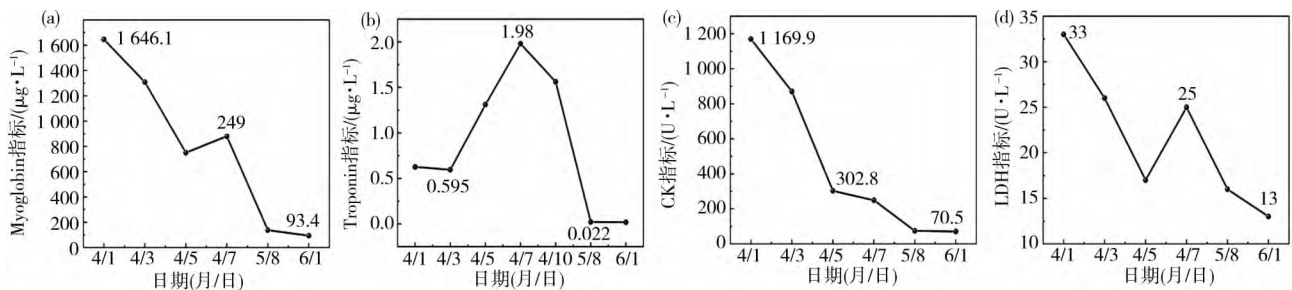


图 1 案例 1 患者住院期间心电图变化:(a)2021 年 12 月 19 日免疫治疗前基线心电图;(b)4 月 1 日心电图:窦性心律,房性早搏,不完全性右束支传导阻滞;(c)5 月 9 日心电图:窦性心律,完全性右束支传导阻滞;(d)6 月 1 日心电图:窦性心律,完全性右束支传导阻滞

Fig. 1 ECG changes of Case 1 patient during hospitalisation; (a) baseline ECG before immunotherapy on 19th December 2021; (b) ECG of sinus rhythm, premature atrial beats and incomplete right bundle branch block on 1st April 2022; (c) ECG of sinus rhythm with complete right bundle branch block on 9th May 2022; (d) ECG of sinus rhythm with complete right bundle branch block on 1st June 2021



注:肌红蛋白(Myoglobin, Myo);肌钙蛋白(Troponin);肌酸肌酶(Creatine Kinase, CK);乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)。

图 2 患者 4 月 1 日至 6 月 1 日心肌酶指标变化趋势:(a)肌红蛋白变化;(b)肌钙蛋白变化;(c)肌酸激酶变化;(d)乳酸脱氢酶变化

Fig. 2 Trend of cardiac enzyme changes since the onset of Case 1 patient from 1st April to 1st June, 2022: (a) myoglobin changes of patients; (b) troponin changes of patients; (c) creatine kinase changes of patients; (d) lactate dehydrogenase changes of patients

案例 2

患者,男,71 岁,2022 年 7 月 20 日因“反复咽部不适 2 月余”于我院就诊,食管镜活检病理提示:鳞状细胞癌。入院诊断:食道多发鳞状细胞癌(cTxNxMx),基线心电图示:窦性心动过缓,房性早搏。基线心肌酶正常。既往体健,无基础心脏病史。8 月 3 日开始进行第一周期免疫化疗:(信迪利单抗 200 mg+紫杉醇酯脂质体 240 mg+奈达铂 120 mg),在 2 周期免疫化疗后,9 月 17 日入院心肌酶指标:乳酸脱氢酶 643.5 U·L⁻¹(参考值:100~240 U·L⁻¹),肌酸激酶 512.3 U·L⁻¹(参考值:10~175 U·L⁻¹),心型肌酸激酶 69.00 U·L⁻¹(参考值:0~24 U·L⁻¹),肌红蛋白 930.50 μg·L⁻¹(参考值:0~85 μg·L⁻¹),肌钙蛋白 0.417 μg·L⁻¹(参考值:0~0.034 μg·L⁻¹)。心电图提示:窦性心律,电轴左偏。患者无明显临床症状,结合病史和指南诊断为无症状性 ICI 相关性心肌炎,于 9 月 17 日暂停免疫治疗,9 月 19 日进行甲泼尼龙(60 mg 静滴,1 次/天)治疗,9 月 20 日复查心肌酶显示各项指标逐渐下降。9 月 21 日激素减量为甲泼尼龙(20 mg 静滴,1 次/天),9 月 23 日改甲泼尼龙片(40 mg 口服,1 次/天)连服 3 天,之后每 3 天减量 20 mg,9 月 29 日减量至甲泼尼龙片(10 mg/天口服,1 次/

天)服用 3 天后停药,糖皮质激素治疗期间心肌酶各项指标均逐步下降,见图 3。11 月 28 日心肌酶各指标均恢复至正常,心电图仍表现为电轴左偏。10 月 9 日按原方案化疗,未启用免疫治疗,目前肿瘤控制稳定。

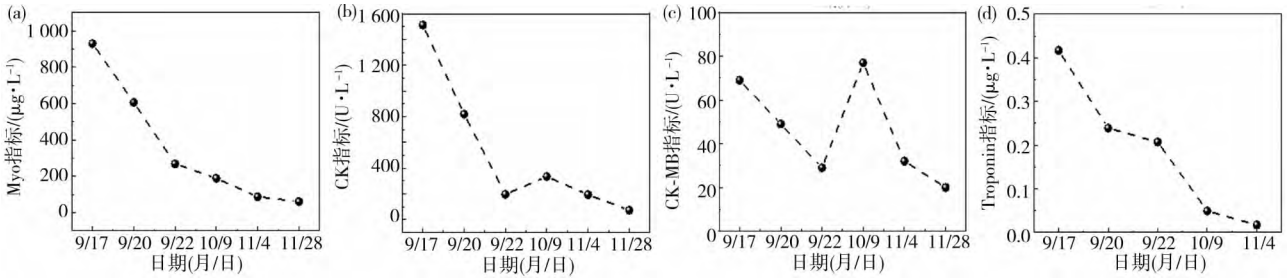


图 3 案例 2 患者糖皮质激素使用过程中的心肌酶指标变化

Fig. 3 Myocardial enzymatic changes of Case 2 patient during glucocorticoid administration

笔者在中国知网和 Pubmed 检索近 5 年相关文献,从中筛选出 9 例无症状性 ICI 相关性心肌炎案例,分析其临床特征及治疗方式(见表 1)。

表 1 无症状性 ICI 相关性心肌炎患者的基线资料

Table 1 Baseline information for patients with asymptomatic ICI-associated myocarditis

案 例	年龄/ 岁	性 别	肿瘤 类型	基础 疾病	实验室 指标 变化	心电图 改变	超声 心动图 改变	起病 时间/ 天	治疗 方案 (剂量)	肿瘤 治疗	是否 重启 免疫 治疗	合并 其他 ICI 相 关疾病	预 后
1	78	男	气管大 细胞癌	无	cTnT, CK, CK- MB(均大于正 常值 2.5 倍), LDH 及 Myo 升高	房性早搏, 不完全性 右束支传 导阻滞	LVEF: 62%	48	甲泼尼龙琥 珀酸钠(1 μg ·g ⁻¹ ·d ⁻¹ , 80 mg·d ⁻¹)	卡瑞利珠+ 紫杉醇酯质 体+卡铂	否	无	好转
2	71	男	食管癌	无	CK, CK-MB, 肌 钙蛋白升高(大 于正常值 2.5 倍)。LDH 升高	电轴左偏	无	35	甲泼尼龙(1 μg·g ⁻¹ ·d ⁻¹ , 60 mg·d ⁻¹)	信迪利+紫 杉醇酯质体 +奈达铂	否	无	好转
3 ^[4]	70	男	肾乳头 状细 胞癌	糖尿病, COPD	cTnT, CK(大于 正常值 2.5 倍) LDH 及 ASAT 升高	无新发改变	LVEF: 55%,舒张 功能障碍	21	甲强龙(500 mg·d ⁻¹);麦 考酚酸吗 乙酯	伊匹木单抗; 尼鲁单抗	否	无	好转
4 ^[5]	82	女	左肺 腺癌	高血压, 冠心病	cTnT, CK-MB (大于正常值 2.5 倍), CK, LDH 升高	正常	正常	48	甲强龙(40 mg·d ⁻¹)	特瑞普利 单抗	否	肌炎	好转
5 ^[6]	74	女	恶性黑 色素瘤	高血压	cTnT, CK, CK- MB 显著升高 且大于正常值 2.5 倍, LDH 及 Myo 升高	完全性右束 支传导阻滞	左心房增 大;瓣膜 关闭不 全;肺动 脉高压 可能	21	醋酸泼尼松 龙片(20 mg ·次 ⁻¹ , 3 次· d ⁻¹)。病情 加重:甲泼尼 龙琥珀酸钠 (80 mg·d ⁻¹); 琥珀酸美托 洛尔+地高辛	帕博利珠单 抗;阿昔替尼	否	无	好转

续表 1

案 例	年龄/ 岁	性 别	肿瘤 类型	基础 疾病	实验室 指标 变化	心电图 改变	超声 心动图 改变	起病 时间/ 天	治疗 方案 (剂量)	肿瘤 治疗	是否 重启 免疫 治疗	合并 其他 ICI 相 关疾病	预 后
6 ^[7]	68	男	肺腺癌	无	hs-TNT 稍增 高,CK 及 CK- MB 正常	ST-T 改变	正常	150	甲强龙(1 μg ·g ⁻¹ ·d ⁻¹)	阿帕替尼; 卡瑞利珠单抗	否	无	好转
7 ^[8]	70	男	HCC	高血压	cTnI,CK,CK- MB,Myo 及 AST 升高	正常	正常	26	甲强龙(500 mg·d ⁻¹)	卡瑞利珠单抗	否	肌炎	好转
8 ^[9]	74	男	食管癌	无	Hs-cTnT,CK, CK-MB,Myo (升高且大于正 常值 2.5 倍), AST, NT-proB- NP 及 ALT 升高	正常	未描述	27	甲泼尼龙 (40 mg·d ⁻¹ 静滴)	特瑞普利; 阿帕替尼	否	无	好转
9 ^[10]	52	男	肾细 胞癌	无	troponin Ic 升高	正常	正常	42	β 受体阻 滞剂	伊匹木 单抗;尼 鲁单抗	是(单 用尼 鲁单抗)	无	好转
10 ^[11]	74	女	直肠癌	无	cTnI, CK, CK- MB,Myo(显著 升高且大于正 常值 2.5 倍), AST 及 ALT 升高	异常 Q 波, 偶见室性 早搏	LVEF; 60%;肺动 脉高压 63 mmHg;左 室舒张功 能减低	18	甲泼尼龙松 龙(120 mg; 2 μg·g ⁻¹ ·d ⁻¹)	特瑞普利+ 瑞格菲尼	否	肌 炎, MG, 肝炎	MG 危象 去世
11 ^[12]	55	男	HCC	无	CK,CK-MB(显 著升高),LDH 升高,后续随着 病情加重肌钙 蛋白逐渐升高	正常	未描述	36	甲泼尼龙琥 珀酸钠(1 g ·d ⁻¹);血浆 置换;人免疫 球蛋白	1 周期信迪 利单抗;2 周期卡瑞利 珠单抗	否	肌炎	好转

注:起病时间为从开始使用免疫抑制剂到发现无症状性 ICI 相关性心肌炎的天数;慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD);原发性肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC);天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST);谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT);重症肌无力(myasthenia gravis, MG);左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LEVF);B 型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP);肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT);肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)。

1.2 研究方法

对研究对象进行回顾性分析,总结无症状性 ICI 相关性心肌炎的临床特点(性别、年龄、起病时间、中位发病时间、实验室检查及治疗等)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 版本进行统计分析(用“均值±标准差”表示)。

2 结果

2.1 一般资料

统计表 1 发现:在 11 例患者中,男性 8 例,女性 3 例;中位发病年龄为 69.8±9.0 岁,中位发病时间为 36 天(四分位数范围:21~48 天);其中有 2 例合并有高血压病,1 例合并有糖尿病+COPD,1 例合并有高血压+冠心病,7 例无基础疾病;在这 11 例病例中,有 3 例合并肌炎,1 例合并有重症肌无力+肌炎+免疫相关性肝

炎。11例患者的瘤种分别为肾细胞癌、原发性肝细胞癌和肺癌、食管癌各2例,恶性黑色素瘤及气管大细胞癌、直肠癌各1例;肿瘤治疗类型分别为PD-1(4例)、免疫+化疗(2例)、免疫+靶向(4例)及联合免疫治疗(1例)。

2.2 实验室检查及治疗预后

2.2.1 心脏生物标志物 (1)在11例研究对象中10例肌钙蛋白指标升高;8例CK-MB升高;9例CK升高;6例LDH升高;5例Myo升高,1例NT-proBNP升高,其余表现为AST及ALT升高。(2)心电图:心电图较基线值无改变或者正常的有6例,完全性右束支传导阻滞2例,其余ST-T改变、房性早搏、室性早搏、异常Q波、电轴左偏各1例。(3)超声心动图:在本文11例案例中初始LVEF基本正常。

2.2.2 治疗及预后 11例患者诊断为无症状性ICI相关性心肌炎后,立即停用免疫抑制剂,其中有1例(即案例3)在初始时并未给予激素治疗,1周后肌钙蛋白指标升高,心电图异常改变,经甲强龙及麦考酚吗乙酯治疗后好转。1例(案例4)合并肌炎,给予甲强龙($40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)冲击治疗4天后改口服泼尼松治疗后逐渐好转。1例(案例5)老年有高血压基础病患者,初始给予口服小剂量醋酸泼尼松龙片($20\text{ mg}\cdot\text{次}^{-1}$, $3\text{ 次}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗后加重,改为甲泼尼龙琥珀酸钠($80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗,期间出现突发快室率心房颤动,给予对症治疗逐渐好转,激素减量后出院。1例(案例10)死亡,该患者为老年女性,既往体健,合并有肌炎、MG及肝炎,初始给予甲泼尼松龙($2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静滴)治疗3天后减量至 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 后出院,出院后症状再次加重,考虑MG危象死亡。1例(案例11)合并肌炎给予甲泼尼龙琥珀酸钠($1\text{ }000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗3天后逐渐减量,其间肌钙蛋白再次升高,予以血浆置换及免疫球蛋白治疗后逐渐好转。其余较轻患者均给予激素($1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗后好转,其中1例(案例9)特殊病人给予 β 受体阻滞剂治疗,并在该治疗维持下重启单药免疫治疗后未再发生ICI相关性心肌炎。

3 结论与讨论

ICI相关性心肌炎发病率低(约为 $0.09\%\sim 1\%$),但致死率高^[13,14]。本研究显示,在无症状性ICI相关性心肌炎患者中,男性发病率大于女性,平均发病年龄在 69.8 ± 9.0 岁,中位发病时间为36天(四分位数范围:21~48天),PATHAK等^[15]回顾性研究发现ICI相关性心肌炎患者中位年龄为71岁,男性占多数,基本与本研究相符。同时有研究显示^[16,17]既往有心脏基础疾病及ICI联合化疗往往更容易发生相关性心肌炎,但在本研究中无症状性ICI相关性心肌炎患者大多无基础疾病,少数合并有高血压、糖尿病等疾病,在肿瘤治疗方面提示PD-1联合靶向治疗及单用PD-1治疗的发病率更高,免疫联合化疗的发病率次之,联合免疫治疗发病率最低。这可能与纳入患者病情较轻或者样本量小有关,但值得注意的是,在本研究样本中合并高血压、糖尿病以及心脏基础疾病的患者往往疾病进展较快,病情较重,因此,对有基础疾病的患者更应防止重症心肌炎的发生。

无症状性ICI相关性心肌炎患者发病隐匿,在11例患者中,肌钙蛋白指标升高的占90.9%,CK升高的病例占81.8%,CK-MB升高的占72.7%;其余为LDH、Myo及NT-proBNP等指标升高,病情较重者肌钙蛋白值更高。2021年邹晓昭等^[18]通过收集10例PD-1抑制剂相关性心肌炎病例发现,10例患者肌钙蛋白指标均有不同程度的升高,其中有7例CK-MB升高,并且病情较重的2例患者cTnT升高明显。该研究结果与本文回顾数据基本相符,故定期监测肌钙蛋白及CK、CK-MB指标有助于早期诊断ICI相关性心肌炎,肌钙蛋白T指标对判断预后有一定参考价值。此外,本研究中仅有1例表现出NT-proBNP指标升高,无明显心肌酶指标升高,而一些暴发性心肌炎病例^[19,20]在心室功能受损时NT-proBNP指标也随之升高。

ICI相关的心肌炎心电图改变多种多样,常见发生室上性心律失常、传导障碍以及室性心律失常。在本研究病例中:心电图无改变的有6例(54.5%),完全性右束支传导阻滞2例,其余表现为ST-T改变、期前收缩等。2022年Song等^[21]在一项回顾性研究中发现,在统计的病例中,有86例患者的心电图出现变化(如心律失常、传导阻滞、ST-T改变、T波异常等),仅有5例患者心电图未见明显改变。而本研究显示,心电图有变化的患者往往病情进展更快。2021年Zlotoff等^[22]的研究表明,心室除极波(QRS)持续时间与主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)风险的增加相关,在QRS持续时间大于110 ms的患者中发生MACE的风险比QRS持续时间小于或等于110 ms的患者高,并且QRS持续时间每增加10 s,MACE发生的

风险将增加 1.3 倍。可惜本文病例均缺乏对 QRS 持续时间的描述,但可以肯定的是,QRS 持续时间有助于对 ICI 相关性心肌炎的风险分层。结合现有研究,笔者建议对使用免疫抑制剂的患者在免疫治疗前应留取基线心电图,并定期监测心电图,注意 QRS 的变化。超声心动图是一种常见、无创且便携的心脏影像学检查方法。在笔者统计的 11 例病例中,早期均未发现有 LVEF 值的改变。Pradhan 等^[23]研究表明,32%的病例和 51%的观察性病例 LVEF 未见异常,但缺乏针对无症状性 ICI 相关性心肌炎患者的统计,有研究^[24]表明收缩期整体纵向应变参数(global longitudinal strain, GLS)下降与 ICI 相关性心肌炎的主要不良心脏事件密切相关,因此,GLS 有助于对 ICI 心肌炎的诊断和风险分层。对无症状性 ICI 相关性心肌炎患者进行常规超声心动图的检查并监测 GLS 的变化将对后续判断其严重程度具有一定参考价值。

根据 NCCN 指南^[25]及 CSCO 指南建议:ICI 相关性心肌炎患者不论毒性分级均应立即停止 ICI 治疗,必要时给予激素治疗,建议给予甲泼尼龙(初始剂量 $1\sim 4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)持续 3~5 天后逐渐减量,待心脏损伤标记物恢复基线水平后继续激素治疗 2~4 周。本文报道的病例中,所有无症状性 ICI 相关性心肌炎患者均暂停免疫治疗,9 例患者及时使用了激素治疗,在这 9 例患者中病情较轻的初始激素量均在 $1\sim 4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,病情较重者(即初始合并有肌炎、MG 等其他免疫并发症以及肌钙蛋白进行性升高的患者)激素量为 $500\sim 1\,000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,仅 1 例因合并 MG 危象去世,其余患者病情好转。值得注意的是 1 例患者(案例 3)在早期发现肌钙蛋白升高时并未及时给予激素治疗,1 周后病情加重,经大剂量激素冲击治疗后好转,这表明免疫相关性心肌炎一旦发生,疾病进展快,因此,早期及时给予激素治疗十分重要。Zhang 等^[26]对比 126 例 ICI 相关性心肌炎病例发现,与 24~72 h(66.7%)和 72 h 后(41.4%, $P=0.026$)相比,24 h 内接受激素治疗的患者在出院时出现持续性肌钙蛋白升高的可能性较小,激素初始剂量(糖皮质激素初始剂量分组为: $<60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 为低, $60\sim 500\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 为中等, $501\sim 1\,000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 为高)与 MACE 的发生呈负相关(低剂量 61.9%, 中剂量 54.6%, 高剂量 22.0%, $P=0.001$)。与低剂量皮质类固醇相比,高剂量皮质类固醇发生 MACE 风险降低 73%。在 24 h 内接受皮质类固醇治疗的患者 MACE 发生率低于其余两组。由此可见,早期足量使用激素对患者的预后有益。此外,根据 CSCO 指南建议,待心脏损伤标记物恢复至基线水平后,无症状性 ICI 相关性心肌炎患者可继续 ICI 治疗。在本文案例中,1 例联合免疫治疗的患者,既往无基础疾病,仅表现为肌钙蛋白轻度升高,后续在肌钙蛋白未恢复至正常的情况下,在 β 受体阻滞剂维持治疗下重启单药免疫治疗后并未出现心肌炎加重并且肌钙蛋白逐渐下降,病情好转。2020 年 Hasson 等^[27]对免疫检查点抑制剂介导的心肌炎存活患者重新引入免疫治疗,发现 2 例患者成功引入免疫治疗,1 例引入失败。由此可以发现:对于无症状性 ICI 相关性心肌炎患者,在实验室异常指标和 LVEF 正常、临床症状消失且联合低剂量激素治疗下考虑重新引入 ICI 治疗可能是合理和安全的。但是目前对于重新引入免疫治疗的时机及标准仍然是需要解决的一个难题。

综上所述,无症状性 ICI 相关性心肌炎在 ICI 相关性心肌炎中发病隐匿,症状不典型易被忽视。男性及高龄可能是其高危因素。在无症状性 ICI 相关性心肌炎患者中合并基础心血管疾病及合并其他免疫相关性疾病的患者病情进展更快,临床症状更重。CK-MB, CK 及肌钙蛋白等指标对于早期诊断具有重要参考价值,激素治疗是无症状性 ICI 相关性心肌炎患者的主要治疗方式,早期足量激素治疗有利于疾病的控制,降低死亡率。对无症状性 ICI 相关性心肌炎的患者重启免疫治疗可能是安全有效的,这需要更多的研究来证实。

参考文献:

- [1] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-2051.
- [2] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国食管癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(6):401-436.
- [3] DARNELL E P, MOORADIAN M J, BARUCH E N, *et al.* Immune-related adverse events (irAEs): Diagnosis, management, and clinical pearls[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(4):39.
- [4] OSINGA T E, OOSTING S F, VAN DER MEER P, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: Case reports and a review of the literature[J]. *Neth Heart J*, 2022, 30(6):295-301.
- [5] 刘雅洁,马双双,郑佳彬,等. 免疫检查点抑制剂致免疫性心肌炎、肌炎 1 例[J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(4):251.

- [6] 李娟,贾婉,邱央,等. 帕博利珠单抗致免疫性心肌炎1例报告及文献回顾分析[J]. 上海医药,2022,43(17):11-15.
- [7] 关平,胡伟,叶涛. 老年肺癌免疫检查点抑制剂引起心肌炎1例[J]. 老年医学与保健,2021,27(5):1086-1088.
- [8] 王锋,龚新雷,耿海云,等. 无症状性免疫检查点抑制剂相关性心肌炎合并肌炎1例[J]. 中华心血管病杂志,2022,50(11):1103-1105.
- [9] 汪星辉,王凤玲,胡娟,等. 特瑞普利单抗致免疫性心肌炎1例报道[J]. 现代医药卫生,2022,38(1):176-178.
- [10] THIBAUT C, VANO Y, SOULAT G, *et al.* Immune checkpoint inhibitors myocarditis: not all cases are clinically patent [J]. Eur Heart J, 2018,39(38):3553.
- [11] 范南南,张子瑾,王晖. 抗PD-1治疗引起无症状心肌炎合并重症肌无力、肝损伤及肌炎1例报道[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2021,30(7):835-838.
- [12] 张维,艾超,冀召帅,等. 1例卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎并文献分析[J]. 中国药业,2022,31(17):118-121.
- [13] WANG F, SUN X C, QIN S K, *et al.* A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China[J]. Chin Clin Oncol, 2020,9(2):16.
- [14] 刘运伟,陈燕欣,曾治民,等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(9):668-672.
- [15] PATHAK R, KATEL A, MASSARELLI E, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with *Myositis*/myasthenia gravis overlap syndrome: A systematic review of cases[J]. Oncologist, 2021,26(12):1052-1061.
- [16] HU J X, TIAN R Y, MA Y J, *et al.* Risk of cardiac adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021,11:645245.
- [17] 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.
- [18] 邹晓昭,李广欣,王非,等. 10例程序性死亡蛋白1抑制剂心肌炎的临床特点分析[J]. 心肺血管病杂志,2021,40(7):679-682.
- [19] CASTILLO R A M, RUIZ-BAILÉN M, RUCABADO A L. Takotsubo cardiomyopathy: a clinical review[J]. Med Sci Monit, 2011,17(6):RA135-147.
- [20] CHATZANTONIS G, EVERS G, MEIER C, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A run of bad luck or rather deficient-monitoring protocol? [J]. JACC Case Rep, 2020,2(4):630-635.
- [21] SONG W H, ZHENG Y, DONG M, *et al.* Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Curr Probl Cardiol, 2023,48(2):101478.
- [22] 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.
- [23] PRADHAN R, NAUTIYAL A, SINGH S. Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review [J]. Int J Cardiol, 2019,296:113-121.
- [24] ZHAO S H, YUN H, CHEN C Z, *et al.* The prognostic value of global myocardium strain by CMR-feature tracking in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Eur Radiol, 2022,32(11):7657-7667.
- [25] 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 Clinical Oncology, 2021,39(36):4073-4126.
- [26] 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.
- [27] HASSON S P, SALWEN B, SIVAN A, *et al.* Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis[J]. Clin Res Cardiol, 2020,110(1):50-60.

(编辑 WJ)