

# 免疫检查点抑制剂相关心肌炎的诊治进展

裴华楠 邵群 张玲霞 张志仁

**【摘要】** 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 在临床中的应用日益增多, 在取得良好疗效的同时, 也应注意其产生的不良反应。ICIs 相关心肌炎是 ICIs 类药物较严重的不良反应。其临床表现不具有特异性, 且容易呈爆发性进展。该文介绍 ICIs 相关心肌炎的发病机制、临床特点、诊断以及治疗进展。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂; 心肌炎; 免疫不良反应

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.04.006

近年来肿瘤的免疫治疗作为新兴的治疗手段, 受到了广泛关注<sup>[1]</sup>。免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是目前应用广泛的肿瘤免疫疗法。ICIs 包括程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂 (PD-1 抑制剂) 及配体 PD-L1 抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂。ICIs 通过对 T 细胞进行调控, 刺激受到抑制的细胞毒性 T 细胞, 使其靶向识别肿瘤细胞, 活化并杀伤肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。然而, 这一过程在增强免疫功能的同时, 也可能会造成患者正常组织的损伤, 发生如肌炎、肝炎、肺炎等自身免疫不良反应<sup>[3]</sup>。ICIs 相关心肌炎的发生率虽然很低, 但是可能危及生命, 需要重点关注。

## 1 ICIs相关心肌炎的发病机制

在 T 细胞发挥免疫功能时, T 细胞首先启动抗原识别程序, 抗原提呈细胞 (APC) 在识别抗原过程中, 不仅协助 T 细胞启动抗原识别程序, 同时也为 T 细胞活化提供 CTLA-4 等共刺激分子<sup>[4]</sup>。共刺激分子产生的兴奋或抑制信号传递到下游, 进而影响 T 细胞。免疫系统中还存在着 PD-1、PD-L1 等的共抑制分子, 可以抑制免疫反应, 避免自身正常组织在免疫活动中受攻击, 但同时也会使肿瘤细胞逃避免疫监视<sup>[5]</sup>。

目前, ICIs 相关心肌炎的具体发病机制尚不明确, 可能是药物使机体的自身抗体和炎性因子增加, 进而导致非靶器官的自身免疫损伤<sup>[6-7]</sup>。ICIs 阻断 PD-1/PD-L1、CTLA-4 通路, 在杀伤肿瘤细胞的同时可能会导致心脏组织的自身免疫损伤, 进而引

起心脏炎性反应。

## 2 ICIs相关心肌炎的临床特点

ICIs 相关心肌炎可出现心力衰竭、各种心律失常、心源性休克等临床症状<sup>[8-11]</sup>。部分患者可出现心血管疾病非特异性临床症状, 如胸闷、心悸、乏力等; 部分患者无症状<sup>[12]</sup>。合并其他器官免疫不良反应时, 可同时出现多器官病变的相应症状和体征。

## 3 ICIs相关心肌炎的诊断

### 3.1 辅助检查

**3.1.1 心脏生物标志物** 约有 90% 的患者可出现肌钙蛋白升高, 70% 的患者出现 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 或脑钠肽 (BNP) 升高<sup>[13-14]</sup>, 其他如肌酸激酶 (CK) 及其同工酶 (CK-MB) 等均可升高。然而, 由于肿瘤相关的炎症反应也可使 NT-proBNP 长期升高, NT-proBNP 的诊断特异性欠佳<sup>[15]</sup>。在临床中, 心功能不全患者会出现 BNP 升高, 因此, 在通过 BNP 诊断 ICIs 相关心肌炎时, 应注意与心功能不全鉴别。

**3.1.2 心电图** 40%~90% 心肌炎患者的心电图可有异常表现, 如房室传导阻滞、束支传导阻滞、室性心动过速、QT 间期延长等非特异性改变<sup>[13,16-17]</sup>。研究表明, ICIs 相关心肌炎患者心电图 QRS 持续时间 (而非 QTc-F 间期) 大于正常值与不良心血管事件风险增加相关。这可能会提高心电图作为辅助检查用于评估患者预后的价值<sup>[18]</sup>。

**3.1.3 心脏磁共振** 在既往病例对照研究中, 心脏磁共振 (CMR) 对 ICIs 相关心肌炎的检出率只有 30%<sup>[13]</sup>。1 项回顾性研究表明, 在左室射血分数 (LVEF) 正常的 ICIs 相关心肌炎患者中, 使用

CMR 进行诊断时, 48% 的患者表现为晚期钆增强 (LGE), 而只有 26% 的患者 T2 加权成像上有短时间反转恢复 (STIR) 序列升高, 所以仅依靠 LGE 或 T2 加权成像诊断排除 ICI 相关心肌炎并不准确<sup>[19]</sup>。这提示 CMR 诊断 ICIs 相关心肌炎的敏感性不高, 不能作为确诊 ICIs 相关心肌炎的决定性证据。

**3.1.4 超声心动图** 仅有不到 50% 的 ICIs 相关心肌炎患者行超声心动图时有 LVEF 降低<sup>[19]</sup>。值得注意的是, 在 ICIs 相关心肌炎患者的超声心动图中, 整体纵向应变 (GLS) 值均明显降低, 且重症患者的 GLS 值更低, 这表明 GLS 值可能也可以辅助诊断 ICIs 相关心肌炎<sup>[20]</sup>。

**3.1.5 心肌活检** 心内膜心肌活检是目前诊断 ICIs 相关心肌炎的金标准<sup>[21]</sup>。ICIs 相关心肌炎最常见的组织学表现是以 T 细胞为主的淋巴细胞浸润, 但由于病变范围有限, 行心内膜心肌活检时, 可能检测不到病变区域, 结果呈假阴性。因此, 提高心肌活检确诊 ICIs 相关心肌炎的阳性率还有待解决<sup>[22]</sup>。

### 3.2 诊断标准

在美国临床肿瘤学会 (ASCO)、美国国立综合癌症网络 (NCCN)、欧洲肿瘤内科学会 (ESMO)、肿瘤免疫治疗学会 (SITC) 等免疫不良反应指南中均未涉及 ICIs 相关心肌炎的具体诊断标准<sup>[1,8,23-25]</sup>。虽然可以参考传统病因所致心肌炎的诊断标准<sup>[10]</sup>, 但是临床实践中 ICIs 相关心肌炎的诊断比较随意, 错误停用 ICIs 的情况相当常见。2019 年, Bonaca 等<sup>[26]</sup>提出 ICIs 相关心肌炎的诊断标准建议。2020 年, 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识也提出了 ICIs 相关心肌炎的诊断标准<sup>[14]</sup>。

符合以下任意 1 条可以诊断为 ICIs 相关心肌炎。(1) 心肌炎的组织病理学诊断 (经心内膜心肌活组织检查或尸检)。(2) CMR 表现符合心肌炎, 并伴有符合心肌炎的临床综合征和以下任意 1 项: ①心脏损伤生物标志物升高; ②心肌-心包炎的心电图证据。(3) 超声心动图新出现不能用其他诊断 (如急性冠脉综合征、应激性心肌病、脓毒症) 解释的室壁运动异常, 并满足以下所有条件: ①临床综合征符合心肌炎; ②心脏损伤标志物升高; ③心肌-心包炎的心电图证据; ④血管造影或其他检查排除阻塞性冠状动脉疾病<sup>[24,26]</sup>。

ICIs 相关心肌炎的诊断标准在国内的应用受到客观条件限制: (1) 能进行心肌活检的医院极为有限。(2) 肿瘤专科医院基本不开展 CMR 检查,

综合医院中能够完成 CMR 的也不多见。(3) 重症患者的病情不适合行 CMR 检查。因此, 能够达到“明确诊断的心肌炎”的病例相当有限, 更多的病例是“可能性较大的或有可能的心肌炎”, 故而中国专家共识中提出经过鉴别诊断 (特别是急性冠脉综合征和肺栓塞) 后, 可以对“可能性较大的和有可能的心肌炎”进行早期干预治疗等管理<sup>[24]</sup>。

## 4 ICIs 相关心肌炎的治疗

### 4.1 一般措施

对于临床上怀疑患者存在 ICIs 相关心肌炎时, 应立即停用 ICIs, 患者无论处于何种危险分层水平, 均需卧床休息。必要时可组建多学科联合会诊。

### 4.2 糖皮质激素

对于确诊或怀疑为 ICIs 相关心肌炎的患者, 应尽早应用糖皮质激素<sup>[1]</sup>。在糖皮质激素应用时机和剂量选择上, 1 项回顾性研究表明较高糖皮质激素初始剂量 (静脉注射甲泼尼龙 1 000 mg/d) 和较早给药 (在 24 h 内接受糖皮质激素治疗) 可以有效地改善 ICIs 相关心肌炎的预后<sup>[27]</sup>。2020 年 NCCN 指南推荐<sup>[23]</sup>, 当心肌炎分级为 G3 或 G4 级时, 应永久停用 ICIs, 并给予静脉应用甲泼尼龙 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 持续 3~5 d, 并于心功能恢复至基线后的 4~6 周内逐渐减量。而 2021 年 NCCN 指南中提出, 静脉持续应用甲泼尼龙 3~5 d 后可改为口服糖皮质激素, 4~6 周内基于临床症状的改善以及血清标志物水平的下降而逐渐减量<sup>[28]</sup>。

### 4.3 免疫调节治疗

**4.3.1 英夫利昔单抗** 英夫利昔单抗是一种阻断肿瘤坏死因子 (TNF) 的单克隆抗体。2020 年 NCCN 指南以及中国专家共识均推荐使用英夫利昔单抗治疗 ICIs 引起的类固醇难治性心肌炎的治疗<sup>[23-24]</sup>。1 项回顾性病例分析显示, 2 例患者在类固醇难治性 ICIs 相关心肌炎复发后开始使用英夫利昔单抗, 其临床表现和生化检查结果都显著改善, 肌钙蛋白降至正常值<sup>[29]</sup>。也有病例分析报道, 1 例诊断为 ICIs 相关心肌炎的患者在接受英夫利昔单抗治疗后, 心室射血分数获得显著改善, NT-proBNP 也明显下降<sup>[30]</sup>。然而, 英夫利昔单抗可引起某些不良反应。1 项回顾性研究显示, 在 8 例使用英夫利昔单抗治疗的心肌炎患者中, 4 例患者死于心血管不良事件<sup>[31]</sup>。在 1 项病例报道中, 与类固醇治疗组 27% 的生存率相比, 抗 TNF 类药物组患者的生存率仅为 17%, 生存率显著下降<sup>[32]</sup>, 这表

明使用抗 TNF 类药物治类固醇难治性 ICI 相关心肌炎会导致患者心血管死亡风险升高, 生存率下降。

**4.3.2 抗胸腺球蛋白** 抗胸腺球蛋白 (ATG) 是由胸腺或体外培养的淋巴细胞产生的多克隆抗体, 它主要依赖补体途径诱导 T 淋巴细胞消耗, 进而逆转急性异种移植排斥反应<sup>[33]</sup>。1 项病例报道显示, 1 例已确诊为 ICI 相关心肌炎的患者, 应用 ATG 治疗 (第一天 500 mg, 后 250 mg/d, 持续使用 5 d) 后, LVEF 由 37% 上升至 43%, 心电图也由持续性室性心动过速转为窦性心律。这表明 ATG 可终止恶性心律失常的发生, 也可以改善 ICI 相关心肌炎患者的心脏功能<sup>[33]</sup>。

**4.3.3 阿仑单抗** 阿仑单抗 (Alemtuzumab) 是一种与 CD52 结合的单克隆抗体, 可通过补体途径破坏外周免疫细胞 (单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突细胞)。该药曾用于治疗心脏同种异体移植排斥反应, 但有关其在免疫相关不良事件中使用的数据仍然有限<sup>[34]</sup>。Esfahani 等<sup>[34]</sup>报道 1 例患者在接受 PD-1 抑制剂治疗期间出现了心肌炎、重症肌无力等不良反应, 停用 PD-1 抑制剂并联合应用糖皮质激素及吗替麦考酚酯 18 d 后, 患者仍然发生心律失常, 再加用阿仑单抗 (30 mg/d) 治疗, 10 d 后患者血液检测发现 T 细胞快速消耗, 表明患者病情有所缓解。

**4.3.4 阿巴西普** 阿巴西普 (Abatacept) 属于 CTLA-4 激动剂, 能结合 APC 上的 CD80 和 CD86, 阻断其于 CTLA-4 的结合。阿巴西普可以在细胞水平上抑制由 CD28/B7 介导的 T 细胞活化, 从而减少 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 通路对 T 细胞的共刺激<sup>[36]</sup>。Salem 等<sup>[37]</sup>报道 1 例使用阿巴西普治疗 ICI 相关心肌炎的成功案例。治疗前该患者心电图示复极化异常, 肌钙蛋白 T (1 616 ng/L) 和 NT-proBNP (4 172 ng/L) 升高, 给予大剂量糖皮质激素 (500 mg/d, 持续 3 d) 治疗, 第 7 天时予以实施血浆置换, 患者肌钙蛋白水平持续升高且出现频发室性早搏, 入院第 17 天时, 开始给予静脉应用阿巴西普 (每 2 周 500 mg), 应用 5 次后肌钙蛋白水平迅速降低, 心律失常逐渐缓解, 心室射血分数正常。

**4.3.5 托法替尼** 托法替尼是第一代 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂, JAK 抑制剂通过抑制 JAK 信号通路和信号转导及转录激活因子 (STAT) 信号通路阻断促炎性因子的产生。托法替尼已用于治疗严

重的药物过敏性心肌损伤<sup>[38]</sup>。Liu 等<sup>[39]</sup>报道 1 例确诊为 ICI 相关心肌炎的女性患者, 在大剂量糖皮质激素 (500 mg/d, 持续 4 d) 以及 2 次血浆置换治疗无效的情况下, 给予口服托法替尼 (5 mg/次, 每日 2 次), 2 d 后患者症状明显好转, 心肌标志物也显著降低。

**4.3.6 托珠单抗** 托珠单抗是白细胞介素 (IL)-6 受体拮抗剂。IL-6 是急慢性炎症反应的关键因素, IL-6 可驱动 T 细胞活化、增殖<sup>[40]</sup>。CAR-T 治疗相关的心脏毒性通常伴随 IL-6 水平的显著上升<sup>[41]</sup>。此外, IL-6、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 在可能在免疫相关不良事件发病机制中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。有病例报道显示, 1 例确诊为 ICI 相关心肌炎的患者, 尽管接受了激素治疗, 但肌钙蛋白、CK 和铁蛋白水平仍然迅速升高。在接受静脉注射托珠单抗 (每次 8 mg/kg, 每周 2 次) 治疗后, 患者肌钙蛋白、CK 和铁蛋白水平迅速降低, 心肌炎相关症状也逐渐消失<sup>[43]</sup>。

**4.3.7 甲氨蝶呤** 有学者建议在治疗 ICI 相关心肌炎时, 可以借鉴类风湿关节炎的治疗经验。中国专家共识建议对于心肌炎 G1、G2 级患者, 在开始使用糖皮质激素 (1 mg/kg) 的同时, 给予甲氨蝶呤治疗, 每周 15~20 mg<sup>[44]</sup>。

#### 4.4 联合治疗

根据中国专家共识中对心肌炎的分级结果, 建议对于 G3 级心肌炎患者, 应用阿巴西普或其他免疫调节疗法 (如吗替麦考酚酯、ATG 等)。对于危及生命的 G4 级心肌炎, 建议在开始使用大剂量糖皮质激素 (甲泼尼龙 1 g/d, 持续 3 d) 及血浆置换疗法的同时, 加入阿巴西普联合治疗<sup>[44]</sup>。

#### 4.5 非药物治疗措施

对于出现相关临床症状的心肌炎患者, 还应给予对症支持治疗。患者出现血流动力学稳定的心律失常时, 可以给予  $\beta$  受体阻滞剂等<sup>[11]</sup>; 而当血流动力学不稳定时, 可给予支持治疗, 如体外膜肺氧合 (ECMO)、主动脉内球囊反搏等, 为其他治疗措施发挥作用争取时间。对于 ICI 相关心肌炎的治疗, 需要建立多学科协作治疗模式。中国专家共识也针对 ICI 相关心肌炎的管理提出了管理流程图 (见图 1)<sup>[24]</sup>。从准备开始进行 ICI 治疗时, 就需要多学科共同关注患者的症状、体征以及相关检查, 从心肌炎的诊断、治疗以及随访各阶段通力合作, 及时诊断及治疗 ICI 相关心肌炎, 改善患者预后<sup>[22]</sup>。



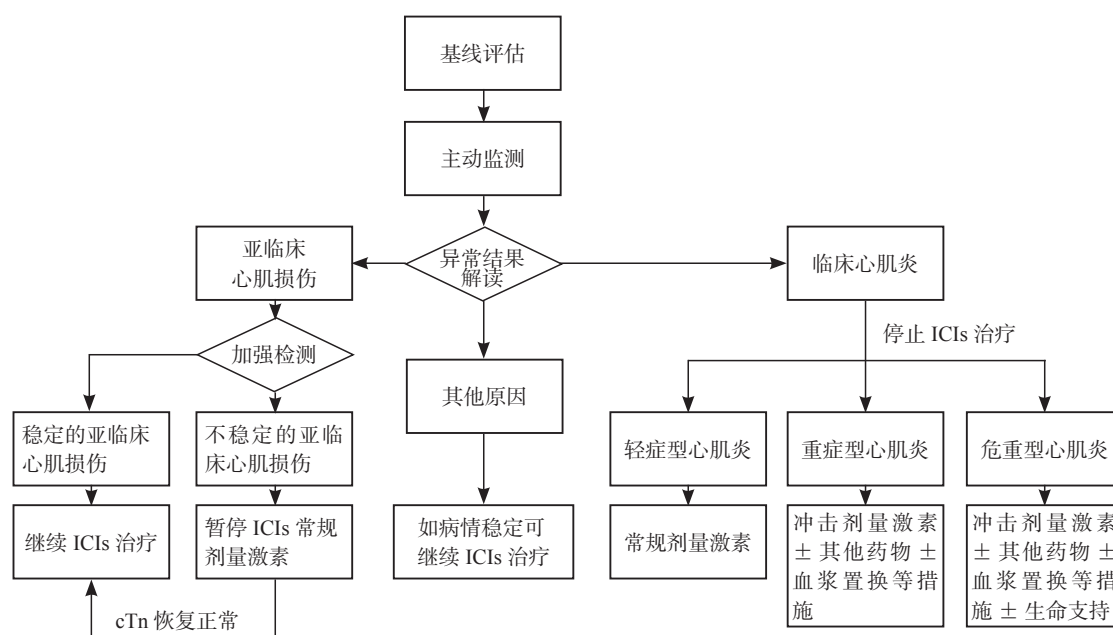


图1 ICIs相关心肌炎管理流程图

## 5 小结

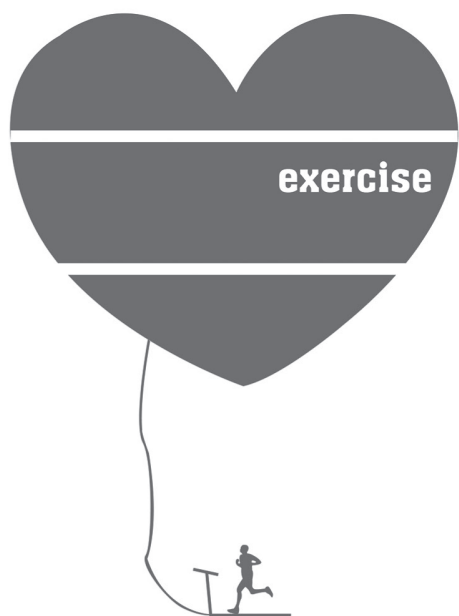
尽管 ICIs 对某些肿瘤的治疗有显著优势,但 ICIs 相关心肌炎的致死率高,即使患者早期治疗,病死率仍高达 23%<sup>[30]</sup>。ICIs 相关心肌炎一线治疗为尽早应用大剂量糖皮质激素。在应用 ICIs 前后,应严密监测心功能,关注患者有无胸闷、乏力、胸痛、气促、心悸等不适症状,及早完善心电图、心肌酶谱等检查,预防心肌炎的发生,早期诊断。在对 ICIs 相关心肌炎患者的治疗中,应多学科协作,及时治疗,最大程度改善患者的生存质量。

## 参考文献

- [1] Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4):iv264-iv266.
- [2] Calabretta R, Hoeller C, Pichler V, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy induces inflammatory activity in large arteries[J]. Circulation, 2020, 142(24):2396-2398.
- [3] 赵一贺, 王虹剑, 宋卫华. 免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(5):518-520.
- [4] 蒙秋华, 田婧, 覃斐, 等. PD-1、PD-L1通路抑制剂在消化系统肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(8):942-994.
- [5] Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, et al. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity[J]. JACC CardioOncol, 2021, 3(1):35-47.
- [6] 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.
- [7] Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(9):571-588.
- [8] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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(17):1714-1768.
- [9] Altan M, Toki M, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(6):1102-1108.
- [10] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. Eur Heart J, 2013, 34(33):2636-2648.
- [11] Lyon AR, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9):e447-e458.
- [12] Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1):91-96.
- [13] 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.
- [14] Ederhy S, Voisin AL, Champiat S. Myocarditis with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2017, 376(3):290-291.

- [15] Bando S, Soeki T, Matsuura T, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0178607.
- [16] Jain V, Bahia J, Mohebtash M, et al. Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(5):36.
- [17] Guo X, Wang H, Zhou J, et al. Clinical manifestation and management of immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2):475-480.
- [18] Zlotoff DA, Hassan M, Zafar A, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3):e002007.
- [19] Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18):1733-1743.
- [20] Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, 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.
- [21] Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2):e013757.
- [22] Asnani A. Cardiotoxicity of immunotherapy: incidence, diagnosis, and management[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(6):44.
- [23] 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.
- [24] 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, 等. 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.
- [25] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):95-122.
- [26] Bonaca MP, Olenchok B, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91.
- [27] Zhang L, Zlotoff DA, 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.
- [28] 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.
- [29] Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: case series and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1):260-276.
- [30] Frigeri M, Meyer P, Banfi C, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(1):92.e1-92.e3.
- [31] Cautela J, Zerrouh S, Gaubert M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001887.
- [32] Verheijden RJ, May AM, Blank CU, et al. Association of anti-TNF with decreased survival in steroid refractory ipilimumab and anti-PD1-treated patients in the Dutch Melanoma Treatment Registry[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2268-2274.
- [33] Tay RY, Blackley E, Mclean C, et al. Successful use of equine anti-thymocyte globulin (ATGAM) for fulminant myocarditis secondary to nivolumab therapy[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(7):921-924.
- [34] Cahoon WD, Ensor CR, Shullo MA. Alemtuzumab for cytolytic induction of immunosuppression in heart transplant recipients[J]. *Prog Transplant*, 2012, 22(4):344-350.
- [35] Esfahani K, Buhlaiga N, Thébaud P, et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2375-2376.
- [36] 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.
- [37] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2377-2379.
- [38] Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib[J]. *JAAD Case Rep*, 2019, 5(12):1018-1026.
- [39] Liu Y, Jiang L. Tofacitinib for treatment in immune-mediated myocarditis: the first reported cases[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, Aug 11. [Online ahead of print].
- [40] Li B, Jones LL, Geiger TL. IL-6 promotes T cell proliferation and expansion under inflammatory conditions in association with low-level ROR  $\gamma$ t expression[J]. *J Immunol*, 2018, 201(10):2934-2946.
- [41] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8):474-502.
- [42] Ramesh R, Kozhaya L, Mckevitt K, et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(1):89-104.

- [43] Doms J, Prior JO, Peters S, et al. Tocilizumab for refractory severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Ann Oncol, 2020, 31(9):1273-1275. myocarditis[J]. Circulation, 2021, 143(8):767-769. (收稿:2021-11-16 修回:2022-05-11)
- [44] Bermas BL, Zaha VG. Mending broken hearts: a new treatment paradigm for immune checkpoint inhibitor-induced (本文编辑:胡晓静)



运动演绎精彩

健康成就未来