

嵌合抗原受体T细胞治疗对心脏的影响

陈雯 孙慧

【摘要】 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞治疗是一种通过体外基因工程改造自身 T 细胞,使其表达靶向癌细胞受体的肿瘤免疫治疗手段,但此方法具有心脏毒性。近期研究表明使用含有编码成纤维细胞激活蛋白受体的信使 RNA 的脂质纳米颗粒可在体内产生 CAR-T 细胞,这种细胞具有瞬时抗纤维化作用,为心肌纤维化的治疗迎来了突破性进展。该文介绍 CAR-T 细胞治疗相关心脏毒性的机制、临床表现、治疗现状和抗心肌纤维化作用,为预防、监测和治疗提供建议。

【关键词】 嵌合抗原受体 T 细胞;心脏毒性;抗纤维化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.005

目前,约有 940 种临床免疫疗法和 1 064 种临床前免疫疗法正在研究中^[1]。这些治疗针对常见的抗肿瘤机制,以实现对多种恶性肿瘤的普适性,最大限度的提高疗效,将不良反应降至最低。然而,免疫相关的不良事件可以影响人体主要器官系统,包括心血管系统^[2]。随着每年 180 万新的癌症患者和免疫治疗适应证的增加,罕见的心脏毒性发生率正在上升^[3]。I ~ III 期临床研究均表明,接受嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞治疗的患者中出现心血管不良反应的比例很高,与发病率和死亡率显著相关^[4]。

1 CAR-T细胞治疗

CAR-T 细胞治疗是基于细胞的免疫疗法,提取患者自身的 T 淋巴细胞进行体外基因工程后,使其表达特定的 CAR,再将扩增后的 CAR-T 细胞通过静脉回输到患者体内,达到识别和攻击全身癌细胞的作用^[4]。靶抗原对癌细胞是相对特异的,以避免对健康细胞的破坏,当 CAR-T 细胞检测到靶抗原时,会在体内进一步激活和增殖,以治疗恶性肿瘤。目前已在血液系统疾病中证实 CAR-T 细胞治疗的临床效益显著且持久,如急性淋巴细胞白血病 (ALL)、侵袭性和惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤^[4],但在心血管疾病中的应用还有待证实。

2 CAR-T细胞治疗的不良反应

CAR-T 细胞在利用自然免疫系统特异性治疗恶性肿瘤后,仍持续激活靶外免疫系统诱发危及生命的不良反应,如细胞因子释放综合征 (CRS)、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)、嗜血细胞增多和血细胞减少^[5]。CRS 包括发热、低血压、缺氧和器官毒性,严重时可引起器官衰竭。ICANS 包括各种神经系统症状,如注意力下降、认知障碍、精神行为异常、失语、躁动、震颤、意识障碍、癫痫发作、瘫痪和运动无力。尽管造成不良反应的影响因素 (如肿瘤负担、既往治疗史、年龄) 还未明确,但 CAR-T 细胞构建体的设计可能发挥关键作用。

3 CAR-T细胞疗法的心脏毒性

除 CRS 和 ICANS 外, CAR-T 细胞治疗还存在心脏毒性,这种现象已在 I ~ III 期临床试验和回顾性研究中得到证实。表 1 总结了 4 项与 CAR-T 细胞治疗相关的心脏不良事件的研究名称及结果,CRS、心功能不全是最常见的心脏不良事件,其次是心房颤动、急性冠脉综合征、心搏停止和心脏死亡。研究表明,心脏毒性主要发生在 CRS 之后,并且与 CRS 的严重程度相关,严重的 CRS 患者可出现心肌病、心力衰竭、心律失常、心肌梗死和毛细血管渗漏综合征等心血管并发症^[10]。此外, CAR-T 细胞治疗的心脏毒性还有多种危险因素,如肌钙蛋白水平、年龄、既往心功能不全、高脂血症等,其中最重要的危险因素是肌钙蛋白水平升高^[11]。

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目 (202003011255)
作者单位:250102 济南,山东大学附属公共卫生临床中心心血管内科 (陈雯);250013 济南,山东第一医科大学附属中心医院心血管内科 (孙慧)
通信作者:孙慧, E-mail: sasa303@163.com

表1 接受CAR-T细胞治疗患者的心脏不良事件发生情况/例 (%)

研究者	时间	n	CRS	心功能不全	心房颤动	急性冠脉综合征	心搏停止	心脏死亡
Maude等 ^[6]	2018年	75	58 (77.3)	5 (6.7)	-	-	3 (4.0)	-
Shalabi等 ^[7]	2020年	52	37 (71.2)	6 (11.5)	-	-	1 (1.9)	-
Lefebvre等 ^[8]	2020年	145	104 (71.7)	21 (14.5)	11 (7.6)	2 (1.4)	-	2 (1.4)
Alvi等 ^[9]	2019年	137	81 (59.1)	6 (4.4)	3 (2.2)	-	-	6 (4.4)

4 CAR-T细胞治疗的心脏毒性病理生理学

据报道, CAR-T 细胞介导的毒性可能有 2 种机制, 这种毒性也会影响心血管系统。1 种机制是脱靶效应, 高亲和力的 CAR 无法在生理水平上区分肿瘤细胞和健康组织^[12-13], 具有一定肿瘤相关抗原表达的 normal 组织可能被单抗抗体错误定位^[14]。另 1 种机制是靶外交叉反应, 某些带有高亲和力 T 细胞受体的基因工程 T 细胞以黑素瘤相关抗原 A3 (MAGE-A3) 为靶点, MAGE-A3 是在黑色素瘤和骨髓瘤中广泛表达的抗原, 而在横纹肌组织中表达的肌动蛋白也包含 1 个与 MAGE-A3 非常相似的表位, 组织病理学分析发现, CAR-T 细胞与肌动蛋白的靶外交叉反应可导致急性心脏毒性^[15]。在正常组织中, CAR-T 细胞与靶抗原相似的蛋白质也存在交叉反应^[16]。

除上述可能的直接效应外, CAR-T 细胞的某些间接心血管效应也有报道, 其中包括全身炎症^[16]和细胞因子介导的效应^[17]。研究表明, CAR-T 细胞治疗的心血管毒性是由输入体内的 CAR-T 细胞释放一系列炎症反应相关的细胞因子所致, 如白细胞介素 (IL) -6、IL-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和干扰素- γ (IFN- γ)^[18-19]。IL-6 是 CAR-T 细胞激活途径中炎症反应的主要驱动力, 可导致 B 细胞和 T 细胞活性增加, 并释放急性时相反应蛋白^[20]。与 CAR-T 细胞相关的心脏毒性通常伴随着 IL-6 的显著升高^[21], 引起补体和凝血级联激活, 导致血管渗漏、凝血障碍和心肌病^[22]。IL-2 可损伤细胞和神经元, 使心肌纤维化和心脏传导系统异常, 诱发折返性心动过速而导致心律失常^[23]。IFN- γ 可通过损伤内皮细胞导致严重的心脏疾病^[24]。TNF- α 与其他心血管事件高度相关, 如低血压、心力衰竭和心血管功能障碍^[25-26]。因此, IL-6 是参与 CAR-T 细胞治疗心血管毒性发生的关键介质, 其受体阻滞剂托珠单抗已作为一线治疗药物应用于临床^[4], 其他针对 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 的阻滞剂或中和抗体也有望成为对抗 CAR-T 细胞不良反应的有效药物。

5 CAR-T细胞的抗纤维化作用

心肌纤维化是心肌组织急性或慢性损伤后, 细胞外基质 (ECM) 在心肌细胞间过度沉积导致的心脏组织重构和硬化。纤维化在许多心血管疾病的发病机制中起着重要作用, 包括心力衰竭、心律失常和心脏性猝死^[27]。成纤维细胞是参与纤维化过程最重要的细胞类型, 在炎症反应中, 其与其他间充质细胞在纤维母细胞生长因子、血小板衍生生长因子和转化生长因子- β 等刺激下被激活, 分化为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞具有收缩、分泌细胞外基质和抵抗细胞死亡刺激的活性^[28-29]。基质金属蛋白酶的表达减少, 导致 ECM 的降解减少^[30]。心肌纤维化分为反应性纤维化和修复性纤维化, 修复性纤维化是指在发生心肌梗死或心肌炎等急性和广泛的组织损伤后, 坏死心肌细胞被替换; 而其他类型的心肌损伤可引起反应性纤维化, 如心力衰竭和压力超负荷导致的血管周围纤维化和间质纤维化。这 2 种心肌纤维化通常在同一疾病中同时发生^[31-32]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂已被证实能有效减少 ECM 在心肌中的沉积, 但目前还没有被批准用于治疗心血管疾病的抗纤维化药物^[33]。Aghajanian 等^[34]在血管紧张素 II 和肾上腺素诱导的小鼠纤维化模型中研究体外工程 T 细胞选择性清除膜表面表达成纤维细胞激活蛋白 (FAP) 的肌成纤维细胞的有效性, 结果显示参与实验的 7 只小鼠心脏纤维化均减轻, 其中有 5 只几乎完全消除, 并恢复正常的收缩和舒张功能。治疗后血管周围纤维化仍持续存在, 因为血管周围成纤维细胞不表达 FAP, 缺乏 CAR-T 细胞的作用靶点, 这进一步证实了 CAR-T 细胞的选择性^[34]。然而, 传统的 CAR-T 细胞治疗花费时间长, 费用高, 且在输注后持续激活, 易导致不良反应。因此, Rurik 等^[35]利用信使 RNA (mRNA) 技术开发了瞬时抗纤维化药物, 在 T 细胞靶向脂质纳米粒 (LNP) 时传递修饰的 mRNA, 可在体内产生瞬时抗纤维化的 CAR-T 细胞。为评估

CAR-T 细胞在体内的抗纤维化能力, Rurik 等^[35]设计了针对 FAP 蛋白的 CAR 编码基因 (FAP-CAR), 并将其包裹在抗 CD5 抗体包被的 LNP (CD5/LNP-FAPCAR) 中, CD5 是 T 细胞生理性表达的膜糖蛋白。在持续输注血管紧张素 II 和肾上腺素 28 d 的小鼠体内注入 CD5/LNP-FAPCAR, 48 h 后检测到 FAPCAR⁺T 细胞为 17.5%~24.7%, CAR-T 细胞约持续表达 1 周, 证实了其瞬时性。治疗 2 周后发现小鼠心脏功能显著改善, 左室舒张功能恢复至未受损伤的水平, 左室收缩功能也得到显著改善。组织学上, ECM 显著减少, B 细胞和 NK 细胞均不表达带有 FAP 的 CAR 细胞, 且在小鼠非心脏器官中也未发生组织学变化或重量减轻, 表明该疗法的特异性和安全性。然而, 此种抗纤维化疗法目前只在小鼠模型中被证实是安全和有效的, 仍缺乏证据表明对临床有益。

总之, 通过 LNP-mRNA 和针对 FAP 的体内工程 CAR-T 细胞的使用可以消除心肌成纤维细胞, 减少心肌纤维化, 改善心脏结构和功能。

6 监测和治疗

对于 CAR-T 细胞治疗后心血管并发症的最佳管理, 必须在肿瘤学专家、具有重症监护专业知识的心脏病学专家、神经学专家和专业护士之间进行跨学科合作。虽然 CAR-T 细胞治疗没有绝对禁忌证, 但心血管毒性风险并不统一。在 ALL 的儿科患者中, 肿瘤负荷较高, 基线左室射血分数较低或舒张功能不全的患者更有可能出现低血压^[36]。CRS 或 ICANS 的发生, 可能会增加心脏毒性风险^[37]。目前尚无随机对照试验对 CAR-T 细胞治疗中降低心血管不良反应发病率的干预措施进行评估, 但鉴于 CRS 与心血管不良事件之间的强相关性, 推测早期干预 CRS 可能会预防心脏毒性的发生。研究表明, IL-6 受体拮抗剂托珠单抗可延缓 CRS 进展且不会影响 CAR-T 细胞治疗的疗效^[18,38-39]。此外, 从 CRS 发生到托珠单抗给药每延迟 12 h, 心血管不良事件发生风险就会增加 1.7 倍^[9]。由于 CAR-T 细胞治疗的神经毒性通常与 CRS 相关, 但托珠单抗无法通过血脑屏障, 甚至可能加重神经毒性, 因此, 皮质类固醇可作为托珠单抗难治性患者的二线治疗^[4]。1 项回顾性研究发现, 早期使用托珠单抗治疗 CRS 与较低的肌钙蛋白升高风险有关^[9]。研究表明, 托珠单抗只能暂时抑制 CAR-T 细胞增殖, 不能彻底消除和阻断细胞重新扩增^[6], 但皮质类固醇

抑制淋巴细胞的作用持久, 特别是在持续给药的情况下, 因此皮质类固醇可用于治疗严重并发症^[40]。IL-6 由巨噬细胞分泌, 有研究者提出抑制 IL-1 可防止巨噬细胞活化, 能减少 IL-6 介导的有害作用而不影响 CAR-T 细胞疗效^[41]。有 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素 (Anakinra) 成功应用于托珠单抗和皮质类固醇治疗无效的 CAR-T 细胞相关严重并发症的案例报道^[42]。因此, 早期对接受 CAR-T 细胞治疗的患者实施监测并采取干预措施, 可有效减少严重并发症的发生率, 改善患者预后。

7 小结

CAR-T 细胞治疗是癌症免疫疗法的变革, 生化改进和扩展到其他实体肿瘤将导致其使用迅速增加。临床前和临床数据显示 CAR-T 细胞治疗对心血管系统的影响深远, 强调了对心脏肿瘤应进行精细护理。正如免疫肿瘤学领域所反映的那样, 心脏肿瘤学未来的主要挑战将是在保持抗癌疗效的同时有效管理心血管不良事件, 更好的了解心脏毒性机制将有助于改进临床治疗和保护性治疗。

参 考 文 献

- [1] Zaha VG, Meijers WC, Moslehi J. Cardio-immuno-oncology[J]. Circulation, 2020, 141(2):87-89.
- [2] Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4):247-249.
- [3] Dubrawsky N. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 1989, 39(6):399-399.
- [4] Totzeck M, Michel L, Lin Y, et al. Cardiotoxicity from chimeric antigen receptor-T cell therapy for advanced malignancies[J]. Eur Heart J, 2022, 43(20):1928-1940.
- [5] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):625-638.
- [6] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):439-448.
- [7] Shalabi HNN, Sachdev V, Kulshreshtha A, et al. Impact of cytokine release syndrome on cardiac function following CD19 CAR-T cell therapy in children and young adults with hematological malignancies[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001159.
- [8] Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, et al. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a retrospective study[J]. JACC CardioOncol, 2020, 2(2):193-203.
- [9] Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular events

- among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(25):3099-3108.
- [10] Ganatra S, Dani SS, Yang EH, et al. Cardiotoxicity of T-cell antineoplastic therapies: JACC: CardioOncology primer[J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(5):616-623.
 - [11] Burns EA, Gentile C, Trachtenberg B, et al. Cardiotoxicity associated with anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy: recognition, risk factors, and management[J]. *Diseases*, 2021, 9(1):20.
 - [12] Chmielewski M, Hombach A, Heuser C, et al. T cell activation by antibody-like immunoreceptors: increase in affinity of the single-chain fragment domain above threshold does not increase T cell activation against antigen-positive target cells but decreases selectivity[J]. *J Immunol*, 2004, 173(12):7647-7653.
 - [13] Hudecek M, Lupo-Stanghellini MT, Kosasih PL, et al. Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1-specific chimeric antigen receptor T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12):3153-3164.
 - [14] Pettitt D, Arshad Z, Smith J, et al. CAR-T cells: a systematic review and mixed methods analysis of the clinical trial landscape[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2):342-353.
 - [15] Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma[J]. *Blood*, 2013, 122(6):863-871.
 - [16] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
 - [17] Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):e123-e127.
 - [18] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
 - [19] Albar Z, Albakri M, Hajjari J, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure with reduced to preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 167:68-75.
 - [20] Hunter CA, Jones SA. Corrigendum: IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11):1271.
 - [21] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8):474-502.
 - [22] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):56.
 - [23] Vonderlin N, Siebermair J, Kaya E, et al. Critical inflammatory mechanisms underlying arrhythmias[J]. *Herz*, 2019, 44(2):121-129.
 - [24] Nagle SJ, Murphree C, Raess PW, et al. Prolonged hematologic toxicity following treatment with chimeric antigen receptor T cells in patients with hematologic malignancies[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4):455-461.
 - [25] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management[J]. *Blood Rev*, 2019, 34:45-55.
 - [26] Asnani A. Cardiotoxicity of immunotherapy: incidence, diagnosis, and management[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(6):44.
 - [27] Zhang XQ, Qu HY, Yang T, et al. Regulation and functions of NLRP3 inflammasome in cardiac fibrosis: current knowledge and clinical significance[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112219.
 - [28] Zhao MY, Wang LQ, Wang MZ, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):206.
 - [29] Kato K, Logsdon NJ, Shin YJ, et al. Impaired myofibroblast dedifferentiation contributes to nonresolving fibrosis in aging[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(5):633-644.
 - [30] Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(2):193-203.
 - [31] Morfino P, Aimo A, Castiglione V, et al. Treatment of cardiac fibrosis: from neuro-hormonal inhibitors to CAR-T cell therapy[J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(2):555-569.
 - [32] Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, et al. Cardiac fibrosis in the pressure overloaded left and right ventricle as a therapeutic target[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:886553.
 - [33] Friedman SL. Fighting cardiac fibrosis with CAR T cells[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16):1576-1578.
 - [34] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells[J]. *Nature*, 2019, 573(7774):430-433.
 - [35] Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury[J]. *Science*, 2022, 375(6576):91-96.
 - [36] Burstein DS, Maude S, Grupp S, et al. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(8):1590-1595.
 - [37] Guha A, Addison D, Jain P, et al. Cardiovascular events associated with chimeric antigen receptor T cell therapy: cross-sectional FDA adverse events reporting system analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(12):2211-2216.
 - [38] Singh N, Hofmann TJ, Gershenson Z, et al. Monocyte lineage-derived IL-6 does not affect chimeric antigen receptor T-cell function[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(7):867-880.
 - [39] Gardner RA, Ceppi F, Rivers J, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy[J]. *Blood*, 2019, 134(24):2149-2158.
 - [40] Ghosh AK, Chen DH, Guha A, et al. CAR T cell therapy-related cardiovascular outcomes and management: systemic disease or direct cardiotoxicity?[J]. *JACC CardioOncol*, 2020, 2(1):97-109.
 - [41] Giavridis T, Van der stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):731-738.
 - [42] Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13):3123-3127.

(收稿:2023-08-25 修回:2024-05-12)

(本文编辑:洪玮)