

免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的诊治

肖乾凤¹ 王斯¹ 刘燕扬² 魏欣¹

(1. 四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院肺癌中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 免疫检查点抑制剂是目前肿瘤领域重要的治疗药物。研究表明,免疫检查点抑制剂在杀伤肿瘤细胞的同时,可能会攻击心肌细胞,导致受损的心肌组织中的 T 淋巴细胞激活、浸润及克隆,引起心肌炎。由于该疾病死亡率高,故需引起高度重视,现就免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的诊治进行综述。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;心肌炎;肿瘤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.008

Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Myocarditis

XIAO Qianfeng¹, WANG Si¹, LIU Yanyang², WEI Xin¹

(1. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Department of Lung Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors are important therapeutic drugs in the tumor fields. Studies have shown that immune checkpoint inhibitors may attack cardiomyocytes while killing tumor cells, leading to the activation, infiltration and cloning of T lymphocytes in the damaged myocardial tissue, causing myocarditis. Due to its high mortality, this disease needs to be taken seriously. This article reviews the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitors-related myocarditis.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors; Myocarditis; Tumor

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是目前肿瘤治疗领域的热点。根据作用靶点, 可将 ICIs 分为程序性细胞死亡蛋白 (programmed cell death protein, PD)-1 阻断剂、程序性细胞死亡蛋白配体-1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1) 阻断剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 阻断剂^[1-2]。随着这些药物在临床上的广泛应用, 越来越多的肿瘤患者可能表现出毒副作用, 包括心血管系统的并发症。ICIs 相关的心脏并发症最常见的为心肌炎, 因死亡率相对较高, 临床可危及生命, 且 ICIs 对心脏的毒副作用使其在肿瘤治疗中受限, 故 ICIs 相关性心肌炎最受关注^[2-3]。

1 流行病学

总的说来, ICIs 引起心血管系统并发症的发生率较低, ICIs 相关性心肌炎发病率为 0.09%~1.14%, 而致死率较高, 死亡率为 39.7%~50.0%^[2,4-6]。有研究^[5-7]表明, 单独使用 PD-1 阻断剂的患者心肌炎发病

率为 0.5%, 单独使用 PD-L1 阻断剂的患者心肌炎发病率为 2.4%, 单独使用 CTLA-4 阻断剂的患者心肌炎发病率为 3.3%, 而联合 PD-1 和 CTLA-4 阻断剂的患者心肌炎发病率则为 2.4%, 联合 PD-L1 和 CTLA-4 阻断剂的患者心肌炎发病率为 1.0%。由此可见, CTLA-4 阻断剂引起心肌炎的风险最高, 而 ICIs 联合治疗导致心肌炎较单独使用发病率更高。男性 ICIs 相关性心肌炎发病率大于女性, 多中心注册研究^[4]显示, 71% 的 ICIs 相关性心肌炎患者为男性。其他引起 ICIs 相关性心肌炎的危险因素包括: 之前使用过其他类型的抗肿瘤药物 (血管内皮生长因子抑制剂和蒽环类化学制剂等) 或放疗, 这些治疗可能诱导心脏抗原暴露, 引起心脏特异性免疫反应而导致心肌炎^[5]。肥胖和糖尿病也是 ICIs 相关性心肌炎的独立危险因素^[3]。

2 ICIs 相关性心肌炎的发病机制

ICIs 引起心肌炎的病理生理机制尚不清楚。目前认为肿瘤本身及免疫治疗均可能激活 T 细胞群的克隆, T 细胞群可迁移到心肌细胞中, 因与心肌细胞主要组织

相容性复合物 I 呈现相同的抗原,从而可引起交叉反应导致心肌炎。这一证据来源于 ICI 相关性心肌炎死亡患者尸检发现心脏中有大量炎性细胞浸润、细胞外间隙增大和心肌细胞死亡。这些炎性细胞包含 CD4⁺、CD8⁺ 的 T 细胞和巨噬细胞,但不含 B 细胞。有研究证实两个 T 细胞亚群都需 PD-1 来维持其对心肌自身成分的耐受性。在黑色素瘤的病例中,心脏、骨骼肌和肿瘤的 T 细胞受体测序结果显示所有组织中的 T 细胞克隆相似。这些肿瘤的 RNA 测序显示有心脏特异性基因的表达^[7-12]。在动物模型中,CTLA-4 和 PD-1 都显示出对免疫介导性损伤的心脏保护作用。小鼠 PD-1 缺失可导致自发性心肌炎,表现出炎症加重、心肌损伤标志物增加以及炎性细胞(包括 CD8⁺ T 细胞)浸润增多,而在 CTLA-4 基因敲除小鼠中观察到 CD8⁺ T 细胞介导的快速致死性自身免疫性心肌炎。还有研究^[3,8,11-13]发现,PD-1 及配体 PD-L1 基因缺失,以及 PD-L1 阻断剂的治疗,均可导致短暂性心肌炎并发展为致命疾病,这些均证实 PD-1 信号在保护心肌免受自身反应性 T 淋巴细胞伤害方面起到关键作用。此外,ICIs 或其他药物可能会引起超敏反应,引发嗜酸性粒细胞性心肌炎,这可能解释了 ICI 引起急性心肌炎的另一种机制^[8,10]。酪氨酸激酶抑制剂可导致非靶向心脏毒性,可能增加心肌细胞对 ICI 介导的炎症的敏感性。因此,酪氨酸激酶抑制剂也可能增加 ICI 相关性心肌炎的发生^[14]。

3 ICI 相关性心肌炎的临床表现

从 ICI 治疗开始到出现心肌炎的时间范围较广。发病通常发生在 ICI 治疗开始后 1~2 个月内^[5],有研究^[6]发现,从开始 ICI 治疗到临床心肌炎的中位发病时间为 34 d(四分位区间 21~75 d),比其他器官或系统(包括肾、肝、内分泌、肺和胃肠道)出现并发症的时间早。世界卫生组织的数据表明,在最初接受过两次 ICI 治疗后的 59 例患者和 ICI 治疗 6 周以内的 33 例患者中,分别有 64% 和 76% 报告有 ICI 引发的心肌炎^[15]。如联合使用 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 阻断剂,心肌炎可能会更早发生,联合治疗后心肌炎的发生时间中位数为 17 d(发病时间为 13~64 d)^[5]。从发病平均年龄上看,ICI 相关性心肌炎通常比普通心肌炎发病年龄更大,为 64~65 岁^[8,16]。

ICI 相关性心肌炎患者的临床表现千差万别,可表现为轻微的非特异性症状,如疲劳、乏力、胸痛和呼吸困难或心悸等,严重者可表现为晕厥、心源性休克甚至心脏性猝死,ICI 相关性心肌炎患者也可出现各种快速心律失常(心房或心室)或心脏传导阻滞^[6,11,16-17]。ICI 相关性心肌炎患者临床症状以呼吸困难最多见,胸痛和心悸其次,分别占 49%~76%、

14%~34% 和 14%,而 70% 的患者以上症状合并存在,此外多数患者(约 83%)表现为心力衰竭^[8,16]。另外,ICI 相关性心肌炎临床表现可能不典型,如恶心或常伴有其他系统的损害,如肌炎、重症肌无力和肝功能损害等^[18-20]。

4 ICI 相关性心肌炎的诊断检查

ICI 相关性心肌炎常伴有心肌标志物水平升高、心电图改变以及心脏彩超或心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)等影像学的改变。

4.1 心肌标志物水平

有研究^[8]表明,ICI 相关性心肌炎患者有 94%~97% 伴有心肌标志物水平的升高,心肌标志物水平的升高程度反映了心肌损害的程度,通常暴发性心肌炎患者心肌标志物水平升高明显^[11]。此外,心肌标志物水平一定程度上反映预后,有研究^[5-6]表明肌钙蛋白 T > 1.5 ng/mL 时发生主要心血管事件的风险增加 4 倍。在伴发肌炎时,肌酸激酶、肌酸激酶同工酶甚至肌钙蛋白 T 水平均显著升高,此时,肌钙蛋白 I 为心肌损伤的特异性标志物^[21]。除有心肌标志物水平的升高外,几乎所有的 ICI 相关性心肌炎患者伴有脑钠肽水平的升高^[16]。脑钠肽水平虽然在 ICI 相关性心肌炎中常升高,但对心肌炎的诊断无特异性^[21]。

4.2 心电图

心电图变化可用于支持或确定心肌炎的诊断,它是一种快速、方便且廉价的检测手段,90% 以上的 ICI 相关性心肌炎有心电图的改变^[5,8,16],包括 ST 段抬高、ST 段压低、T 波倒置、QT 间期延长、房性期前收缩、室性期前收缩、心房颤动、室性心动过速以及不同程度的房室传导阻滞^[8,16-18,22-26]。心电图的改变应是动态的,ICI 相关性心肌炎最常见的是新发的心律失常(包括室性心动过速及传导阻滞)和 ST-T 的改变^[21,27]。因此每次 ICI 给药前或患者有症状时,建议进行心电图检查。心电图诊断 ICI 相关性心肌炎灵敏度高但特异性低^[5,21]。

4.3 心脏彩超

ICI 相关性心肌炎患者心脏彩超检查可伴有左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)明显下降或轻度下降^[6,8,16-17],少数患者可表现为左心室收缩功能正常^[23],但心脏收缩功能正常并不能反映 ICI 相关性心肌炎病情的严重性^[11]。此外,超声心动图可显示心腔扩大,节段性或弥漫性搏动减弱,也可呈现室壁厚度增加、舒张功能减退以及心包积液^[5,22]。室壁节段性运动异常是超声心动图最重要的参数,对 ICI 相关性心肌炎有诊断价值^[5,21,27]。但与肌钙蛋白和心电图相比,LVEF 对于发现心肌损伤不敏感且延

迟^[5]。根据世界卫生组织的队列研究^[6]显示,在症状出现时有 49% 的病例出现 LVEF 下降。

4.4 CMR

CMR 是一种无创的金标准诊断方法,与超声心动图相比有许多明显的优点。约 80% 的 ICI 相关性心肌炎患者伴有 CMR 的异常^[17],有研究表明,33% 的患者 CMR 出现心肌水肿,而 23% 的患者表现为心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)^[16],ICI 相关性心肌炎的 LGE 部位可在心外膜下和心肌中层,也可呈现弥漫性^[6]。CMR 伴有 T2 加权水肿、T2 和 T1 标记成像异常、LGE 和细胞外体积分数异常,可为 ICI 相关性心肌炎提供确诊信息^[27-29]。CMR 显示心包积液, LGE、T1 或 T2 成像发现心包异常伴局部或整体室壁运动异常提示疑似诊断 ICI 相关性心肌炎^[29]。还有报道^[30]表明,LGE 区域与组织学上的 T 淋巴细胞浸润直接相关。CMR 对 ICI 相关性心肌炎的诊断和判断预后具有重要价值,可指导肿瘤医师的治疗策略^[5]。

4.5 心肌活检

心内膜心肌活检(endocardial myocardial biopsy,

EMB)是诊断 ICI 相关性心肌炎的金标准^[5,21]。ICI 相关性心肌炎的病理表现为炎症浸润和心肌细胞坏死,免疫组化染色显示以 CD8⁺ T 细胞为主,伴有 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞分布^[29]。有 31% ~ 52% 的 ICI 相关性心肌炎患者 EMB 或尸检的组织学显示炎性细胞浸润^[8],主要表现为 T 淋巴细胞浸润^[6,11,28,31]。然而,心肌活检为侵入性操作,若病灶较局限可能取不到病变组织。另外,对危重患者风险较大,在临床实践中并不适合作为常规推荐。

4.6 冠状动脉造影

冠心病是引起临床表现、生物标志物水平升高或影像学异常的常见原因,冠状动脉造影可排除冠心病而有助于心肌炎的诊断。

综上,ICI 相关性心肌炎的诊断需结合患者病史(特别是 ICI 用药史及使用 ICI 到发病时间)、临床症状及体征、心肌标志物、心电图、超声心动图、CMR、EMB 以及冠状动脉造影进行综合评估和危险分层^[21,32]。诊断标准和风险分级如下表(表 1 和表 2)。

表 1 ICI 相关性心肌炎诊断标准^[29]

确诊标准	疑似诊断标准	可能诊断标准
有明确的 ICI 用药史且至少存在以下一种情况: (1) EMB 病理符合心肌炎 (2) CMR 诊断心肌炎且有心肌炎的临床表现和阳性生物标志物或心电图异常 (3) 超声心动图提示室壁运动异常,有心肌炎的临床表现,生物标志物阳性,心电图异常,冠状动脉造影阴性	有明确的 ICI 用药史且至少存在以下一种情况: (1) CMR 确诊而不伴有心肌炎临床表现、心电图异常或生物标志物阳性 (2) CMR 疑似诊断且伴有心肌炎的临床表现或心电图异常或生物标志物阳性 (3) 有心肌炎的临床表现,超声心动图提示室壁运动异常,且伴有心电图异常或心肌标志物阳性	有明确的 ICI 用药史且至少存在以下一种情况: (1) CMR 疑似诊断而无心肌炎临床表现或心电图异常或心肌标志物阳性 (2) 有心肌炎的临床表现且超声心动图提示室壁运动异常或心电图异常 (3) 心肌标志物水平升高伴心肌炎的临床表现或心电图异常且排除其他诊断

表 2 ICI 相关性心肌炎的危险分级^[29]

1 级	2 级	3 级	4 级
无症状	轻微症状	中度症状	严重症状
心肌标志物水平升高或心电图异常	心肌标志物水平升高和心电图异常	心脏彩超提示 LVEF < 50% 或室壁局部节段运动异常 CMR 确诊或疑似诊断为心肌炎	有危及生命的检查异常:如心电图提示室性心动过速,心脏彩超提示严重的心功能下降等

5 ICI 相关性心肌炎的治疗

如怀疑 ICI 相关性心肌炎,目前的共识建议停用 ICI,即使是轻症患者,也不推荐 ICI 相关性心肌炎患者再次启用 ICI 治疗。

绝大多数 ICI 相关性心肌炎需考虑糖皮质激素治疗,可选择口服强的松或静脉使用甲基强的松龙,推荐剂量建议为 1 mg/(kg·d)^[5,33]。如 24 h 内无改善或患者血流动力学不稳定,可考虑予甲基强的松龙 1 000 mg/d 冲击治疗,若临床情况趋于稳定时,通常在 3 ~ 5 d 后逐渐减量至 1 mg/(kg·d),对于持续使用多

长时间及多久可减少糖皮质激素剂量,目前尚不统一,建议至少持续 4 ~ 6 周。对于大剂量糖皮质激素治疗无反应或肌钙蛋白持续升高的患者,可考虑静脉注射免疫球蛋白、霉酚酸酯、英夫利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白、阿伦单抗和阿巴西普等药物^[5-7,13,34-35]。血浆置换术可能用于某些 ICI 相关性心肌炎患者^[36-37]。此外,在 ICI 相关性心肌炎慢性期,需予标准的抗心力衰竭和抗心肌重构治疗,如可耐受,则可考虑使用 β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂并滴定至目标剂量,但无证据表明使

用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂或 β 受体阻滞剂可预防 ICIs 相关性心肌炎^[5]。此外, ICIs 相关性心肌炎应予以对症支持治疗, 包括纠正心力衰竭、控制心律失常和稳定患者血流动力学状态。对于心源性休克患者, 可考虑使用体外膜氧合等器械循环支持。

6 结论

ICIs 在肿瘤领域的广泛应用使其心血管副作用日益凸显, ICIs 相关性心脏毒性以心肌炎最常见, 死亡风险高。因此, 在临床实践中, 需结合患者病史、临床表现及检查来评估该类患者的诊断及治疗(表 3 和图 1)。

表 3 ICIs 相关性心肌炎的诊断评估

项目	表现和意义	敏感性	特异性	可行性
病史、症状和体格检查	包括 ICIs 使用病史, 心力衰竭、心律失常的症状和体征是判断 ICIs 相关性心肌炎的必备条件	高	低	高
心肌标志物	心肌标志物水平升高	高	较高	高
脑钠肽	脑钠肽水平升高	高	低	高
心电图	ST 段抬高、QRS 波群增宽、房室传导阻滞、室性心律失常	高	低	高
超声心动图	可发现心室收缩功能障碍、局部室壁运动异常、LVEF 下降、室壁增厚、心包积液, 排除其他心脏疾病	低	较高	高
CMR	可发现心肌水肿和 LGE, 对判断预后具有重要价值	高	高	较高
冠状动脉造影	冠状动脉造影多正常, 排除其他心脏疾病	高	较低	高
EMB	炎症浸润和心肌细胞坏死, 免疫组化染色显示 CD8 ⁺ T 细胞、CD4 ⁺ T 细胞和巨噬细胞是确诊 ICIs 相关性心肌炎的金标准, 对指导治疗和判断预后具有重要价值	高	高	较低

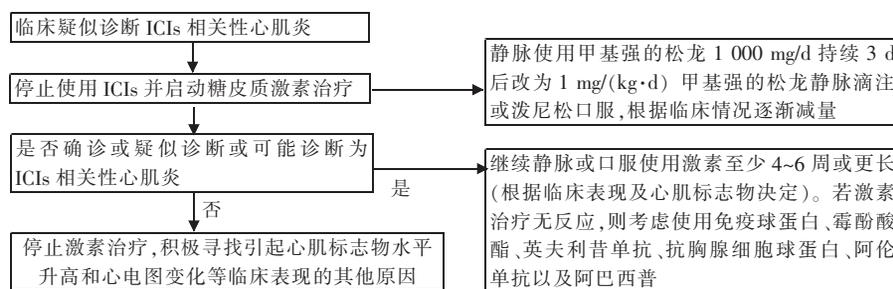


图 1 ICIs 相关性心肌炎的诊治流程^[29]

参考文献

[1] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4): iv119-iv142.

[2] 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22 (10): 627-631.

[3] Ganatra S, Parikh R, Neilan TG. Cardiotoxicity of immune therapy [J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37 (4): 385-397.

[4] Liu Y, Wang H, Deng J, et al. Toxicity of tumor immune checkpoint inhibitors—More attention should be paid [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8 (6): 1125-1133.

[5] Liu Y, Wu W. Cardiovascular immune-related adverse events: evaluation, diagnosis and management [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16 (4): 232-240.

[6] 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.

[7] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (9): e447-e458.

[8] Veronese G, Ammirati E. Differences in clinical presentation and outcome between immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis and classical acute myocarditis: same disease, distinct challenges to face [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 296: 124-126.

[9] Läubli H, Balmelli C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 11.

[10] Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis [J]. *J Immunol*, 2012, 188 (10): 4876-4884.

[11] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 75 (18): 1749-1755.

[12] Grabie N, Lichtman AH, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (5): 869-877.

[13] Zhang JC, Chen WD, Alvarez JB, et al. Cancer immune checkpoint blockade therapy and its associated autoimmune cardiotoxicity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39 (11): 1693-1698.

[14] Guo CW, Alexander M, Dib Y, et al. A closer look at immune-mediated myocarditis in the era of combined checkpoint blockade and targeted therapies [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 124: 15-24.

[15] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10124): 933.

[16] Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity [J]. *Circulation*, 2017, 136 (21): 2085-2087.

[17] Hasson SP, Salwen B, Sivan A, et al. Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110 (1): 50-60.

[18] Asnani A. Cardiotoxicity of immunotherapy: incidence, diagnosis, and management [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20 (6): 44.

- [19] Arora P, Talamo L, Dillon P, et al. Severe combined cardiac and neuromuscular toxicity from immune checkpoint blockade: an institutional case series [J]. *Cardiooncology*, 2020, 6:21.
- [20] Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(4):39.
- [21] Bonaca MP, Olenchok BA, 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.
- [22] Tomoaia R, Beyer RS, Pop D, et al. Fatal association of fulminant myocarditis and rhabdomyolysis after immune checkpoint blockade [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 132:224-227.
- [23] Ansari-Gilani K, Tirumani SH, Smith DA, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a case report of three patients [J]. *Emerg Radiol*, 2020, 27(4):455-460.
- [24] Khan A, Riaz S, Carhart R Jr, et al. Pembrolizumab-induced mobitz type 2 second-degree atrioventricular block [J]. *Case Rep Cardiol*, 2020, 2020:8428210.
- [25] Prevel R, Colin G, Calès V, et al. Third degree atrio-ventricular blockade during a myocarditis occurring under anti-PD1: case report and literature review [J]. *Rev Med Interne*, 2020, 41(4):284-288.
- [26] Wang F, Sun XC, Qin S, 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.
- [27] Agarwal S, Healey TT. Cardiothoracic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: an imaging review [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2020, 44(5):652-655.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, et al. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2019, 3(1):yty149.
- [31] Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(10):e003514.
- [32] Tu L, Liu J, Li Z, et al. Early detection and management of immune-related myocarditis: experience from a case with advanced squamous cell lung carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131:5-8.
- [33] 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.
- [34] Hu JR, Florido R, Lipsen EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):854-868.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [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.

收稿日期:2021-11-30

(上接第 585 页)

- [20] Laine M, Lemesle G, Burtey S, et al. Ticagrelor Or Clopidogrel in severe or terminal chronic kidney patients Undergoing Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: the TROUPER trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 225:19-26.
- [21] de Filippo O, D'ascenzo F, Raposeiras-Roubin S, et al. P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome patients with renal dysfunction: an analysis from the RENAMI and BleeMACS projects [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6(1):31-42.
- [22] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(11):1056-1067.
- [23] Edfors R, Sahlén A, Szummer K, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function [J]. *Heart*, 2018, 104(19):1575-1582.
- [24] Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, et al. Associations between chronic kidney disease and outcomes with use of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the PROMETHEUS study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(20):2017-2025.
- [25] Wöhrle J, Seeger J, Lahu S, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndrome in relation to estimated glomerular filtration rate [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(17):1857-1866.
- [26] Jain N, Phadnis MA, Hunt SL, et al. Comparative effectiveness and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients on chronic dialysis [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(9):2381-2391.
- [27] Charytan DM, Natwick T, Solid CA, et al. Comparative effectiveness of medical therapy, percutaneous revascularization, and surgical coronary revascularization in cardiovascular risk subgroups of patients with CKD: a retrospective cohort study of medicare beneficiaries [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(4):463-473.
- [28] Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):1608-1618.
- [29] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2014, 130(19):1749-1767.
- [30] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1791-1800.
- [31] Mavranakas TA, Chatzizisis YS, Gariani K, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in patients with CKD and drug-eluting stents: a meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(6):810-822.
- [32] Park S, Kim Y, Jo HA, et al. Clinical outcomes of prolonged dual antiplatelet therapy after coronary drug-eluting stent implantation in dialysis patients [J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(5):803-812.
- [33] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Very short dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high bleeding risk: insight from the STOPDAPT-2 trial [J]. *Circulation*, 2019, 140(23):1957-1959.
- [34] Tomaniak M, Chichareon P, Klimczak-Tomaniak D, et al. Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(7):930-943.
- [35] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323(23):2407-2416.
- [36] Kim BK. A randomized comparison of clopidogrel monotherapy versus extended dual-antiplatelet therapy beyond 12 months after implantation of drug-eluting stents in high-risk lesions or patients; A-CLOSE Trial [DB/OL]. (2019-08-22). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03947229>.

收稿日期:2022-03-12