

免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的临床特点及研究进展

邓悦 周晓阳

(武汉大学人民医院心内科,湖北 武汉 430060)

【摘要】 免疫检查点表达于 T 细胞,参与免疫耐受、免疫监视等多种免疫过程,包括程序性死亡受体 1 及其配体程序性死亡受体配体 1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4。免疫检查点抑制剂 (ICI) 是一类与免疫检查点相结合的单克隆抗体,ICI 与免疫检查点或其配体结合通过激活免疫监视的功能发挥抗肿瘤效应,但同时也打破了机体对自身抗原的免疫耐受平衡,使自身反应性 T 细胞的活性和数量明显增加,其与心肌肌球蛋白结合诱发 ICI 相关心肌炎;同时,白细胞介素-2、 γ 干扰素等炎症因子的大量释放进一步促进 ICI 相关心肌炎的发展,导致高死亡率。另一方面,ICI 也会诱发血管炎症、促进斑块破裂,导致急性冠脉综合征。现从流行病学、危险因素、发病机制、临床表现、诊断、治疗、预后及未来展望讨论 ICI 相关心脏毒性。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;心脏毒性;临床特点

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.10.010

Clinical Characteristics and Progress of Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitor

DENG Yue, ZHOU Xiaoyang

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Immune checkpoints such as programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) are expressed on T cells, participating in immune tolerance, immune surveillance and other immune processes. Immune checkpoint inhibitor (ICI) is a class of monoclonal antibodies that bind to immune checkpoints. Blocking the immune checkpoints could destroy tumors by activating immune system. However, it could increase the activity and number of self-reactive T cells because of the imbalance of immune tolerance, causing ICI myocarditis by combining with autoantigen of cardiac myosin. At the same time, the release of inflammatory factors such as interleukin-2 (IL-2) and interferon- γ (IFN- γ) further promote the development of ICI myocarditis, leading to high mortality. On the other hand, ICI can also induce vascular inflammation and promote plaque rupture, leading to acute coronary syndrome. Therefore, this article will discuss the clinical characteristics of ICI-related cardiotoxicity from the following aspects: epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitor; Cardiotoxicity; Clinical characteristics

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 通过激活免疫系统发挥抗肿瘤效应,极大地改善了肿瘤患者的预后。近年来,随着 ICI 的适用范围和使用人群的不断扩大,关于 ICI 相关不良事件的报道也逐渐增多,其中 ICI 相关心肌炎尤其引起人们注意^[1-2]。但当前关于 ICI 相关心肌炎的报道大多为病例报道或发病机制的讨论,因此,现从流行病学、危险因素、发病机制、临床表现、诊断、治疗、预后及未来展望等多角度讨论 ICI 相关心脏毒性的特点,旨在更全面地了解 ICI 相关心脏毒性,为临床的诊断和治疗提供参考。

1 流行病学

回顾性分析^[3] 2016 年 6 月—2019 年 12 月 6 925 例患者行抗程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)、抗程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 治疗后所报告的主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 显示,0.4% 的患者报告发生 MACE,0.18% 报告发生心肌炎,其中 22.2% 的心肌炎患者死亡。2018 年报告于 VigiBase 系统中的数据显示,ICI 治疗后发生心肌炎、心包疾病的病例更多,其中 50% 的 ICI 相关心肌炎患者死亡,21% 的心包疾病患者死亡^[4]。分析 ICI 治疗

与动脉粥样硬化事件间的关联发现,ICI 治疗后动脉粥样硬化相关心血管事件风险增加 3 倍,其斑块的体积进展也更快^[5]。2022 年纳入 41 个随机对照试验共计 23 121 例肺癌患者的 meta 分析^[6]显示 ICI 相关心肌炎的死亡率是 44.4%。2021 年,纳入 1 265 篇文章中 4 751 例患者的 meta 分析^[7]显示,1.3% 的患者报告发生 ICI 相关心脏毒性,其中心肌炎占 50.8%,24.6% 的心肌炎患者死亡。2022 年另一篇

纳入 48 个研究共计 11 207 例行 ICI 治疗的患者的 meta 分析^[8]显示,致死性心脏毒性的发生率是 1.3%。分析 1 047 例在西安交通大学附属第一医院行 ICI 治疗的晚期实体瘤患者的研究^[9]显示,ICI 相关心脏毒性的发生率是 7%。最新的中国香港数据^[10]显示 ICI 相关 MACE 是 2.8%,其中 4.4% 的患者因此而住院。由此可见,ICI 相关心脏毒性的发生率较低,但其死亡率却较高。见表 1。

表 1 2016—2023 年行抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4 治疗后发生心血管相关事件的回顾性分析

研究时间	文献类型	纳入人群	治疗措施	结局指标	期刊
2022 年 ^[3]	横断面研究	6 925 例恶性肿瘤患者	抗 PD-1、抗 PD-L1	0.4% 发生 MACE,0.18% 发生心肌炎,其中 22.2% 的患者死亡	<i>J Clin Oncol</i>
2018 年 ^[4]	横断面研究	恶性肿瘤患者	抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4	50% 的 ICI 相关心肌炎患者死亡,21% 的心包疾病患者死亡	<i>Circulation</i>
2020 年 ^[5]	回顾性队列研究	2 842 例恶性肿瘤患者	抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4	行 ICI 治疗后发生动脉粥样硬化相关心血管事件风险增加 3 倍,行 ICI 治疗后动脉粥样硬化斑块体积明显增加	<i>Circulation</i>
2022 年 ^[6]	meta 分析	23 121 例肺癌患者	化疗、化疗 + ICI	44.4% 的 ICI 相关心肌炎患者死亡	<i>EClinicalMedicine</i>
2021 年 ^[7]	meta 分析	4 751 例发生 ICI 相关心脏毒性的患者	抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4	50.8% 发生心肌炎,其中 26.4% 的患者死亡	<i>Eur J Heart Fail</i>
2022 年 ^[8]	meta 分析	11 207 例恶性肿瘤患者	抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4	1.3% 的患者发生致死性心脏毒性	<i>Eur J Clin Invest</i>
2022 年 ^[9]	横断面研究	1 047 例中国晚期实体瘤患者	抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4	7% 的患者发生 ICI 相关心脏毒性	<i>Front Cardiovasc Med</i>
2023 年 ^[10]	回顾性队列研究	4 324 例中国香港恶性肿瘤患者	抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 CTLA-4	2.8% 发生 MACE,4.4% 因发生心血管疾病住院	<i>Curr Probl Cardiol</i>

注:CTLA-4,细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4。

2 危险因素

2.1 肿瘤的治疗方式

已有多项研究^[3,6-7,11-13]认为肿瘤的治疗方式会影响 ICI 心脏毒性:相较于单药 ICI 治疗,双药 ICI 联合、ICI + 化疗、ICI + 靶向治疗等方案均会增加 ICI 心脏毒性;其中,抗 PD-L1 + 抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) + 化疗的免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 风险最高,其次是双药 ICI 联合以及含抗 CTLA-4 的抗肿瘤治疗方案。

2.2 肿瘤的类型

2021 年分析 FDA 不良事件报告系统中 ICI 不良事件与治疗方式、肿瘤大小间的关系认为,泌尿系统癌症发生肾炎、肾上腺功能减退、心肌炎的概率更高^[14]。2023 年分析 11 例行 ICI 治疗的胸腺瘤患者的研究^[15]显示,36.4% 发生 ICI 相关心肌炎。2022 年的一篇研究^[16]认为,B2/B3 型胸腺瘤易合并多器官 irAE,合并多器官 irAE 的死亡率更高。但尚无其他研究证实肿瘤类型与 ICI 心脏毒性存在相关性。

2.3 ICI 的药物种类

2022 年分析 5 518 例行 ICI 治疗的癌症患者的数据^[17]显示,ICI 单药治疗中,相较于纳武利尤单抗 (nivolumab),伊匹单抗 (ipilimumab) 和帕普利珠单抗 (pembrolizumab) 发生 MACE 的风险更高。相较于纳武利尤单抗和其他抗 PD-L1 抗体,阿维鲁单抗 (avelumab) 发生 MACE 的风险更高^[17]。

2.4 irAE 累积的器官数量

分析中国 6 家医院的 46 例 ICI 相关心肌炎病例显示,合并多器官 irAE 的心力衰竭及心肌炎更严重,其预后也更差^[16]。

2.5 患者的易感性

有病例报道行纳武利尤单抗治疗后的胃癌患者出现嗜酸粒细胞增多、心肌炎、急性肾小管坏死等药疹综合征,其分子学检测显示药疹综合征风险相关基因存在异常,但未来还需更多的基因易感性在发病中的作用的研究^[18]。

2.6 其他

纽约心功能分级 III ~ IV 级心力衰竭、糖尿病、常

见的心血管疾病危险因素也是 ICI 相关心脏毒性的危险因素^[9,16]。

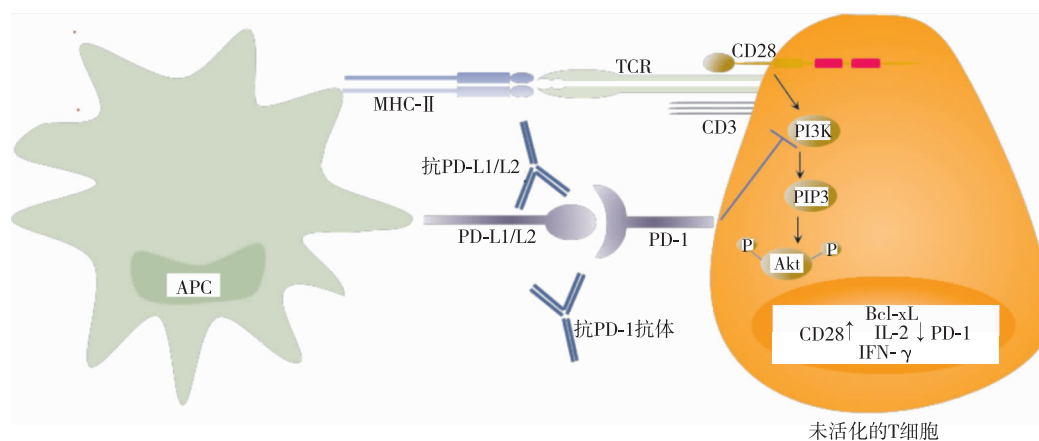
3 发病机制

当前,ICI 相关心肌炎的主要发病机制是 ICI 打破免疫耐受平衡,诱发自身免疫性心肌炎。

免疫耐受是指机体通过多种途径淘汰或抑制自身反应性免疫细胞,主要分为中枢免疫耐受和外周免疫耐受。胸腺髓质上皮通过表达组织限制性抗原消除自身反应性 T 细胞,该过程称为中枢免疫耐受。胸腺中组织特异性抗原表达水平的细微变化将影响器官特异性自身免疫疾病的易感性^[19]。胸腺瘤患者行 ICI 治疗后同时影响外周和中枢免疫耐受,故其发生 ICI 相关心肌炎的风险明显增高^[15]。

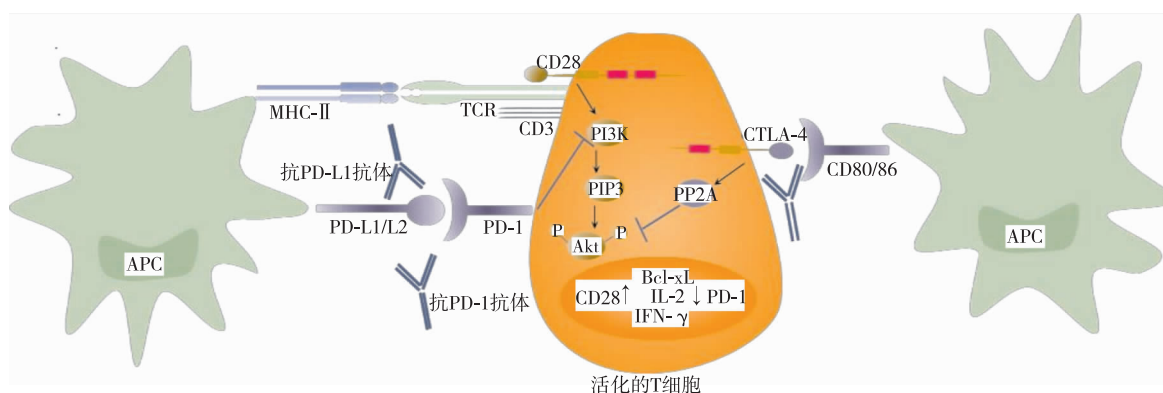
当自身反应性 T 细胞亲和力较低、胸腺细胞的自身抗原表达量较低、中枢免疫耐受逃逸时,则需外周免疫耐受,其中免疫检查点具有重要作用^[20]。免疫检

查点主要包含 PD-1 和 CTLA-4,PD-1 与 PD-L1/L2 结合抑制 CD28 介导的 PI3K 信号通路,从而抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, Akt) 磷酸化,抑制 T 细胞活化的最初阶段,其抑制程度取决于胞内酪氨酸受体功能^[21] (见图 1)。但当 T 细胞存在 CD28 与 CD80/86 协同刺激信号通路时,PD-1 的抑制作用将会减弱,白细胞介素 (interleukin, IL)-2、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等细胞因子仍增加,T 细胞大量增殖。CTLA-4 与 CD80/86 结合通过蛋白磷酸酶 2A 而抑制 Akt 磷酸化,抑制细胞因子分泌及 T 细胞的进一步发展和大量增殖等,由于其对 PI3K 无抑制作用,故 PI3K 通路相关基因如 Bcl-xL 等可正常表达。因此,PD-1 与 CTLA-4 在维持免疫耐受方面既协同又有差异^[21] (见图 2)。相较于使用单药 ICI,联合使用两种 ICI 对胞内 Akt 信号通路的抑制作用明显减弱,故更易发生自身免疫性心肌炎。



注:APC,抗原呈递细胞;MHC-II,主要组织相容性复合体 II;TCR,T 细胞受体;PIP3,3、4、5-三磷酸磷脂酰肌醇。

图 1 PD-1 在 T 细胞的信号通路



注:APC,抗原呈递细胞;MHC-II,主要组织相容性复合体 II;TCR,T 细胞受体;PIP3,3、4、5-三磷酸磷脂酰肌醇;PP2A,蛋白磷酸酶 2A。

图 2 PD-1 与 CTLA-4 在 T 细胞的信号通路既协同又有差异

PD-1 表达于 T 细胞、胸腺细胞,PD-L1/L2 表达于抗原呈递细胞和其他组织。PD-1 与 PD-L1/L2 的结合

抑制 T 细胞活化的最初阶段和细胞因子的分泌,调节 T 细胞活化和增殖的程度,同时也控制自身反应性 T

细胞使其处于自身免疫性疾病的阈值之内,维持外周免疫耐受;PD-1 信号通路的中断会导致自身免疫性心肌炎,用抗 PD-1 抗体处理 A/J 小鼠后发生心肌炎,组织学显示大量能识别肌球蛋白的自身免疫 T 细胞浸润 A/J 小鼠心肌^[22];行阿替利珠单抗治疗肺癌后发生 ICI 相关心肌炎的组织病理学显示无肿瘤浸润区域 PD-L1 高表达,CD3、CD68、CD8 细胞大量浸润,其 CD3 表达水平明显高于急性心肌梗死、非 ICI 相关心肌炎^[23]。

CTLA-4 表达于活化后的 T 细胞,其在 T 细胞激活后的 2~3 d 表达水平明显升高,CTLA-4 与 CD80/86 结合抑制 IL-2 的转录,调整细胞周期,抑制自身反应性 T 细胞,调节 T 细胞的分化等,在早期阶段抑制 T 细胞的大量增殖及活化状态的进一步进展,进而下调免疫功能,维持自我耐受^[24-27](见图 1)。CTLA-4 对炎症的发生和发展具有决定性作用,抗 CTLA-4 使活化后的 T 细胞大量增殖和细胞因子的分泌不受控制进而导致炎症瀑布,故抗 CTLA-4 所导致的 ICI 相关心肌炎风险增高。

另一方面,ICI 也促进动脉粥样硬化斑块进展,增加动脉粥样硬化斑块相关心血管事件的风险。抑制血管内皮细胞的 PD-1/PD-L1 通路使 T 细胞激活,促进血管炎症以及斑块的进展和破裂,发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)^[28]。2020 年采用病例交叉研究和回顾性队列研究的方法分析 ICI 与动脉粥样硬化性心血管事件的关系发现,ICI 队列的斑块进展更快,其发生 ACS 风险明显增加^[5]。除此之外,其它协同刺激性检查点 CD40/40L、Ox40L 和协同抑制性检查点 CD200/200R 对动脉粥样硬化也具有调节作用^[29]。

总之,ICI 通过提高 T 细胞活性发挥抗肿瘤效应的同时,也打破自身免疫耐受平衡,促进斑块破裂,诱发 ICI 相关心肌炎和 ACS。此外,肠道菌群与 ICI 相关心脏毒性之间可能也存在关联:肠道菌群紊乱通过下调 PPAR α -CYP4X 轴促进结肠巨噬细胞 M1 样极化,促进促炎因子肿瘤坏死因子- α 及 IL-1 β 的产生,诱发炎症反应。行抗 PD-1 处理的菌群失调大鼠结肠巨噬细胞的 M1 样极化增加,而抑制巨噬细胞、肿瘤坏死因子- α 及 IL-1 β 时,大鼠的心脏毒性则减轻^[30],未来还需更多的研究探讨肠道菌群对 ICI 相关心脏毒性的确切机制。

4 临床表现及诊断

ICI 相关心肌炎的临床表现差异很大,大多数患者表现为胸痛、乏力或无症状,重症者合并重症肌无力,辅助检查通常有心肌肌钙蛋白(cardiac troponin,

cTn)、心肌型肌酸激酶同工酶水平升高,心电图显示心律失常,心脏超声异常等结果,由于上述异常指标无特异性,故确诊 ICI 相关心肌炎的金标准是心肌活检,但其合并症较多,临床常推荐心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)和冠状动脉造影鉴别其他疾病^[31]。比较 ICI 相关心肌炎、ICI 治疗前、病毒性心肌炎的 CMR,发现 ICI 相关心肌炎和病毒性心肌炎的 T1、T2 序列和细胞外体积分数均更高,晚期钆增强更普遍,但 ICI 相关心肌炎常累及中隔段和中壁层,且累及中隔段晚期钆增强患者预后较差^[32]。但值得注意的是,心肌活检除能明确诊断外,还能提示肿瘤的后继免疫治疗。

1 例黑色素瘤患者行纳武利尤单抗+伊匹单抗治疗 3 周后出现暴发性心肌炎,免疫组织化学示 CD8、PD-1 T 淋巴细胞大量浸润于原发性肿瘤和转移性网膜,但该细胞不能攻击肿瘤细胞,故推测该患者肿瘤免疫治疗耐药^[33]。

对于心肌炎的发病间隔距首次 ICI 治疗较长时,应谨慎诊断 ICI 相关心肌炎。1 例转移性肾癌患者行纳武利尤单抗治疗 27 个疗程后出现急性心肌炎,心肌活检示大量单核、巨噬细胞浸润心肌,心肌严重坏死,免疫组织化学示大量 CD68、CD8 细胞,而 CD4、CD20 细胞阴性,炎症毒性标志物阳性,心肌中检测到肠道病毒 RNA 基因组和病毒蛋白,考虑诊断病毒性心肌炎^[34]。

因此,怀疑 ICI 相关心肌炎时,需结合冠状动脉造影和 CMR 排除感染和缺血因素,以及药物使用与发病的时间间隔,但金标准仍是心肌活检。

5 治疗及预后

基于美国临床肿瘤学会和欧洲肿瘤内科学会所发布的指南^[35-36]认为:ICI 心脏毒性发病时间是 2~54 周,中位时间是 6 周。仅有心脏标志物异常的 Grade 1 级患者无需停止 ICI 治疗,6 h 后复查 cTn; \geq Grade 2 级患者立即停止 ICI 治疗,24 h 内启动强的松 1~2 mg/(kg·d) 治疗,直至心脏损伤缓解;若反应较差则改为甲泼尼龙 1 g/d 联合免疫抑制剂治疗,持续 3~5 d;ACS 等其余心脏疾病根据美国心脏病学会指南处理,新发传导阻滞可植入起搏器。Grade 级别较低的患者后续可重启 ICI 治疗,但还需更多的研究来评估重启的安全性^[37]。

当前关于 ICI 相关心肌炎的治疗效果仅有病例报道,对 16 例病例报道的 ICI 相关心肌炎统计显示 2 例死亡,但还需更多的研究来探讨该群体的远期心脏功能状态以及大剂量肾上腺皮质激素治疗对肿瘤的影响^[18,23,38-51]。

6 未来展望

尽管越来越多的证据表明免疫检查点在动脉粥

样硬化中的重要性,但在心血管领域基于免疫检查点的治疗研究仍很少,未来还需更多的研究来探讨免疫检查点在不同类别细胞中的作用,以此开发针对动脉粥样硬化等心血管疾病的潜在治疗药物。同时,还需鉴定更多 ICI 相关心肌炎相关基因来识别高风险 ICI 相关心肌炎的患者,以此降低 ICI 相关心肌炎的发病率。

参考文献

- [1] Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1):84-91.
- [2] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5):e192535.
- [3] Naqash AR, Moey MY, Cherie Tan XW, et al. Major adverse cardiac events with immune checkpoint inhibitors: a pooled analysis of trials sponsored by the national cancer institute-cancer therapy evaluation program[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29):3439-3452.
- [4] Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution[J]. *Circulation*, 2018, 138(7):743-745.
- [5] Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque[J]. *Circulation*, 2020, 142(24):2299-2311.
- [6] Yan YD, Zhao Y, Zhang C, et al. Toxicity spectrum of immunotherapy in advanced lung cancer: a safety analysis from clinical trials and a pharmacovigilance system[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 50:101535.
- [7] Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10):1739-1747.
- [8] Malaty MM, Amarasekera AT, Li C, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor mediated cardiovascular toxicity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(12):e13831.
- [9] Chen X, Jiang A, Zhang R, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity in solid tumors: real-world incidence, risk factors, and prognostic analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:882167.
- [10] Chan JSK, Lakhani I, Lee TTL, et al. Cardiovascular outcomes and hospitalizations in Asian patients receiving immune checkpoint inhibitors: a population-based study[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(1):101380.
- [11] Hamada N, Maeda A, Takase-Minegishi K, et al. Incidence and distinct features of immune checkpoint inhibitor-related myositis from idiopathic inflammatory myositis: a single-center experience with systematic literature review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:803410.
- [12] Liu S, Gao W, Ning Y, et al. Cardiovascular toxicity with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:908173.
- [13] Liu M, Cheng X, Ni R, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a frequency network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1006860.
- [14] Abdel-Rahman O. Association between PD-L1 inhibitor, tumor site and adverse events of potential immune etiology within the US FDA adverse event reporting system[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(17):1407-1417.
- [15] Hao Y, Lin G, Xiang J, et al. Analysis of the efficacy and safety of immunotherapy in advanced thymoma patients[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5):5649-5655.
- [16] Xie X, Wang L, Li Y, et al. Multi-organ immune-related adverse event is a risk factor of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in cancer patients: a multi-center study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:879900.
- [17] Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune checkpoint inhibitors-associated cardiotoxicity[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5):1145.
- [18] Ai L, Gao J, Zhao S, et al. Nivolumab-associated DRESS in a genetic susceptible individual[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10):e002879.
- [19] von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1):14-20.
- [20] Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1):21-27.
- [21] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21):9543-9553.
- [22] Won T, Kalinoski HM, Wood MK, et al. Cardiac myosin-specific autoimmune T cells contribute to immune-checkpoint-inhibitor-associated myocarditis[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(6):111611.
- [23] Kushnareva E, Stepanova M, Artemeva E, et al. Case report: multiple causes of cardiac death after the first infusion of atezolizumab: histopathological and immunohistochemical findings[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:871542.
- [24] Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation[J]. *Immunity*, 1994, 1(5):405-413.
- [25] Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(6):2533-2540.
- [26] Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁽⁺⁾ CD4⁽⁺⁾ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(2):303-310.
- [27] Brunner MC, Chambers CA, Chan FK, et al. CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation[J]. *J Immunol*, 1999, 162(10):5813-5820.
- [28] Dong M, Yu T, Tse G, et al. PD-1/PD-L1 blockade accelerates the progression of atherosclerosis in cancer patients[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(3):101527.
- [29] Lutgens E, Mulder WJM. CHECKPOINT ATHERO: developing immune checkpoint-based therapeutics for atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(12):1010-1012.
- [30] Chen Y, Liu Y, Wang Y, et al. Prevotellaceae produces butyrate to alleviate PD-1/PD-L1 inhibitor-related cardiotoxicity via PPAR α -CYP4X1 axis in colonic macrophages[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):1.
- [31] 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.
- [32] Cadour F, Cautela J, Rapacchi S, et al. Cardiac MRI features and prognostic value in immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. *Radiology*, 2022, 303(3):512-521.
- [33] Barham W, Guo R, Park SS, et al. Case report: simultaneous hyperprogression and fulminant myocarditis in a patient with advanced melanoma following treatment with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 11:561083.
- [34] Mirabel M, Callon D, Bruneval P, et al. Late-onset giant cell myocarditis due to enterovirus during treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *JACC CardioOncol*, 2020, 2(3):511-514.
- [35] Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36):4073-4126.
- [36] 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*, 2018, 29(suppl 4):iv264-iv266.
- [37] Peleg Hasson S, 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.
- [38] Zhou B, Li M, Chen T, et al. Case report: acute myocarditis due to PD-L1 inhibitor durvalumab monotherapy in a patient with lung squamous cell carcinoma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:866068.
- [39] Zhao LZ, Liu G, Li QF, et al. A case of carrelizumab-associated immune myocarditis[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(1):496-497.
- [40] Zhang C, Qin S, Zuo Z. Immune-related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document analysis[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(6):1350-1356.
- [41] Yang Y, Wu Q, Chen L, et al. Severe immune-related hepatitis and myocarditis caused by PD-1 inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer: a case report[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7):424.
- [42] Lin Y, Yuan X, Chen L. Immune myocarditis related to sintilimab treatment in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:955527.
- [43] Ji H, Wen Z, Liu B, et al. Sintilimab induced ICIAM in the treatment of advanced HCC: a case report and analysis of research progress [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:995121.
- [44] Yang Y, Xu L, Wang D, et al. Anti-PD-1 and regorafenib induce severe multisystem adverse events in microsatellite stability metastatic colorectal cancer: a case report[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(16):1317-1323.
- [45] Shen L, Chen H, Wei Q. Immune-therapy-related toxicity events and dramatic remission after a single dose of pembrolizumab treatment in metastatic thymoma: a case report[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:621858.
- [46] Portolés Hernández A, Blanco Clemente M, Escribano García D, et al. Checkpoint inhibitor-induced fulminant myocarditis, complete atrioventricular block and myasthenia gravis—A case report[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(4):1013-1019.
- [47] Luo YB, Tang W, Zeng Q, et al. Case report: the neuromuscular triad of immune checkpoint inhibitors: a case report of myositis, myocarditis, and myasthenia gravis overlap following toripalimab treatment[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:714460.
- [48] Liang S, Yang J, Lin Y, et al. Immune myocarditis overlapping with myasthenia gravis due to anti-PD-1 treatment for a chordoma patient: a case report and literature review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:682262.
- [49] Li Y, Hu Y, Yang B, et al. Immunotherapy-related cardiotoxicity re-emergence in non-small cell lung cancer—A case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:5309-5314.
- [50] Hu X, Wei Y, Shuai X. Case report: glucocorticoid effect observation in a ureteral urothelial cancer patient with ICI-associated myocarditis and multiple organ injuries[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:799077.
- [51] Bai J, Li D, Yang P, et al. Camrelizumab-related myocarditis and myositis with myasthenia gravis: a case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2022, 11:778185.

收稿日期:2023-02-15

(上接第 904 页)

- [28] Gulley LD, Shomaker LB, Kelly NR, et al. Examining cognitive-behavioral therapy change mechanisms for decreasing depression, weight, and insulin resistance in adolescent girls at risk for type 2 diabetes[J]. *J Psychosom Res*, 2022, 157:110781.
- [29] Kim M, Kim Y, Go Y, et al. Multidimensional cognitive behavioral therapy for obesity applied by psychologists using a digital platform: open-label randomized controlled trial[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2020, 8(4):e14817.
- [30] 王娟, 徐丽, 刘翔, 等. 焦虑情绪对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、胰岛细胞功能及相关指标的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2021, 43(12):1159-1161.
- [31] 刁艳, 赵锦仲, 陈少华. 心理护理联合常规护理在老年人早期糖尿病肾病者中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(27):210-212.
- [32] Jalali D, Abdolazimi M, Alaei Z, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction program on quality of life in cardiovascular disease patients[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 23:100356.
- [33] Celano CM, Golden J, Healy BC, et al. Predictors of completion and response to a psychological intervention to promote health behavior adherence in heart failure[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2022, 57(1):21-34.
- [34] 周静, 徐静, 唐碧, 等. 心理护理与音乐疗法对难治性心力衰竭患者身心的影响[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(7):1185-1187.
- [35] 莫展屏, 麦玉芳, 姚雪霞. 多学科护理联合心理干预对 2 型糖尿病合并高血压患者的影响[J]. *心理月刊*, 2022, 17(12):107-109.
- [36] 范玲莉. 分级心理干预联合系统化健康教育对发热门诊门诊观察患者的影响[J]. *卫生职业教育*, 2022, 40(21):154-156.
- [37] 李志强, 王春燕, 严晓沁, 等. 双心医学模式对慢性心力衰竭合并抑郁和焦虑障碍病人的管理作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(23):4006-4010.
- [38] 王俐达, 李忠艳. 浅谈“双心医学”诊疗模式[J]. *中华医学信息导报*, 2022, 37(15):16-17.
- [39] Hernandez R, Daviglus ML, Martinez L, et al. “iAlegrate!”—A culturally adapted positive psychological intervention for Hispanics/Latinos with hypertension: rationale, design, and methods[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2019, 14:100348.
- [40] Hernandez R, Cohn M, Hernandez A, et al. A web-based positive psychological intervention to improve blood pressure control in Spanish-speaking Hispanic/Latino adults with uncontrolled hypertension: protocol and design for the iAlegrate! randomized controlled trial [J]. *JMIR Res Protoc*, 2020, 9(8):e17721.

收稿日期:2023-01-13