



带刺的玫瑰

——关注ICIs相关心血管不良反应

山东大学齐鲁医院 心内科

刘晓玲



肿瘤与心血管疾病

- 心血管疾病与肿瘤常存在共同危险因素，故常常并存
- 肿瘤药物治疗、放疗及相关辅助治疗可产生不同程度的心血管功能损伤
- 肿瘤患者治疗过程中CVD导致的死亡居所有死因首位



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw211

ESC CPG POSITION PAPER

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

SPECIAL ARTICLE

Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncologic treatment: ESMO consensus recommendations

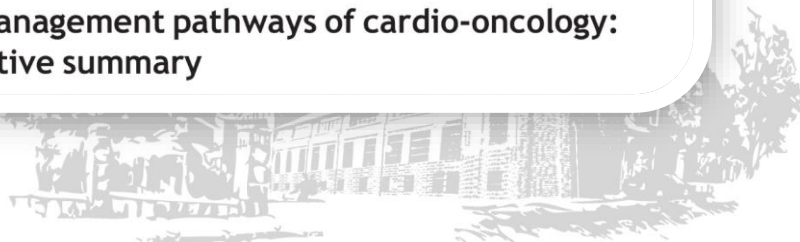
ANNALS
ONCOLOGY
driving innovation in oncology

European Heart Journal Supplements (2017) 19 (Supplement D), D370-D379

The Heart of the Matter
doi:10.1093/eurheartj/sux019



ANMCO/AIOM/AICO Consensus Document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary





传统抗肿瘤药物的心血管毒性

CVAE临床表现多样

- 心律失常、QT间期延长
- 收缩功能不全——心力衰竭
- 高血压
- 心肌缺血——心肌梗死
- 血栓—栓塞

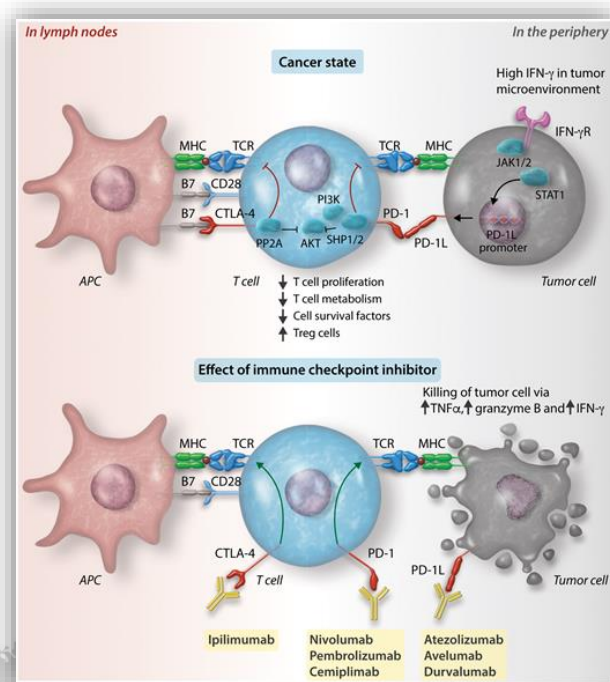
心衰是最常见的抗肿瘤治疗相关 CVD

肿瘤治疗导致 HF 或左室功能不全的机制

- 直接作用于心肌细胞，使心肌细胞收缩功能受损或导致心肌病
 - 蒽环类药物、抗 HER2/ErbB2 靶向治疗药物等
- 作用于外周血管系统，使外周血管阻力升高，增加心脏后负荷
 - 血管生成抑制剂、酪氨酸酶抑制剂
- 作用于心肌间质细胞，导致心肌间质纤维化，降低心肌顺应性
 - 纵隔 / 胸膜腔内放疗
- 作用于冠状动脉，导致心肌供血不足
 - 代表为氟尿嘧啶、卡培他滨、纵膈腔内放疗等

肿瘤免疫治疗

- 近年肿瘤治疗领域的热点
- 继手术、放化疗、靶向治疗后的重要治疗手段
- 2013 年被《Nature》评为年度科学突破之首
- **免疫检查点抑制剂 (Immune checkpoint inhibitors,ICIs)**
 - 多项临床研究中显示出卓越的疗效
 - 推动了癌症治疗的革命性变化
 - FDA 已批准多个 ICIs 用于多种肿瘤临床治疗,包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、头颈部癌、尿路上皮癌等等



ICIs免疫相关的不良事件 (irAE)

- 使用ICIs可能在靶外器官中诱导免疫相关的不良事件
(immune-related adverse events, irAE) —— **脱靶效应**

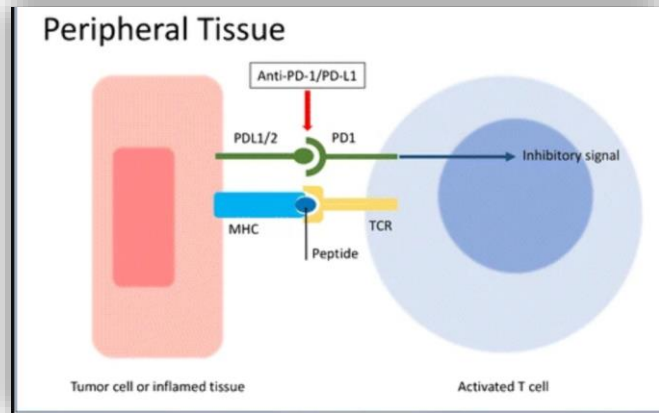
- **免疫相关的不良事件**

- 自身反应性T细胞的全身活化可以破坏脱靶宿主组织，从而引起一系列毒性反应，例如结肠炎，肝炎，肺炎，甲状腺炎，肌炎，垂体炎、皮炎、心脏损害等

- **脱靶效应可能机制**

- 直接结合正常组织中表达的细胞表面蛋白
- 激活与脱靶组织交叉反应的T细胞
- 产生自身抗体或增加前炎性细胞因子的水平

- **心脏损害发生率较低，但致死性高，常危及生命**





主要内容

A

ICIs相关心脏不良反应

B

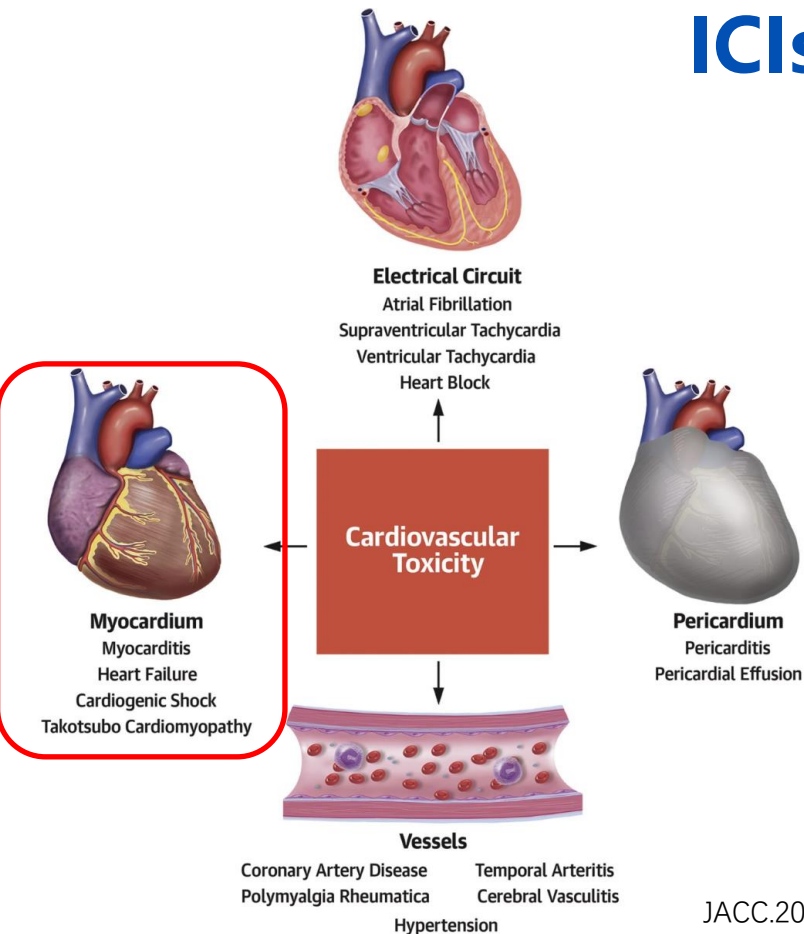
ICIs相关CVAE的诊断与处理

C

ICIs相关CVAE的预防和筛查



ICIs相关心脏不良反应



➤ 心脏系统的不良反应发生率较低，但致死性高

➤ 临床表现：

- 心肌炎: ICIs相关CVAE 45%为心肌炎
- 心肌病
- 心包积液
- 心律失常
- 急性冠脉综合征
- 瓣膜病变
- 血管炎

ICIs相关性心肌病变——心肌炎

心肌炎发生率在0.06%-3.8%

接受ICI的患者报告的心肌炎发生率是未接受者11倍

临床特点

- 多在首次用药后15 d-30 d
- **临床表现多样**
 - 无症状、心律失常、ECG改变、低血压、心衰、休克
- **常呈急性或爆发性发作**
- **胸痛、胸闷、下肢水肿等**
- 常在1-2周内迅速加重
- 甚至出现心源性休克或心脏骤停

实验室检查

- **cTn轻至中度升高**，但不符合AMI的升降规律
- **BNP/NT-proBNP进行性升高**
- **心电图改变多样**：ST-T改变、R波消失/Q波形成、QRS波增宽，心律失常(如室性早搏、持续性室速等)

影像学检查

心脏超声

- 可见左室壁运动减低
- **心腔多无明显扩大**
- LVEF减低
- (不) 伴瓣膜关闭不全

心脏磁共振

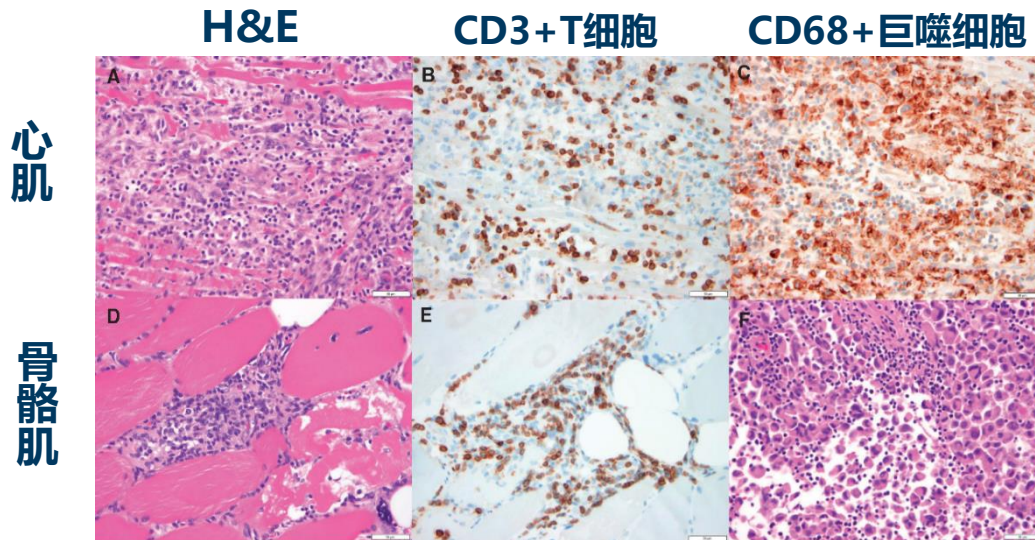
可见**心肌水肿和/或心肌内延迟强化**，LVEF减低



ICIs相关性心肌病变——心肌炎

心内膜活检

可见心肌细胞变性、坏死、纤维化，以及T淋巴细胞浸润

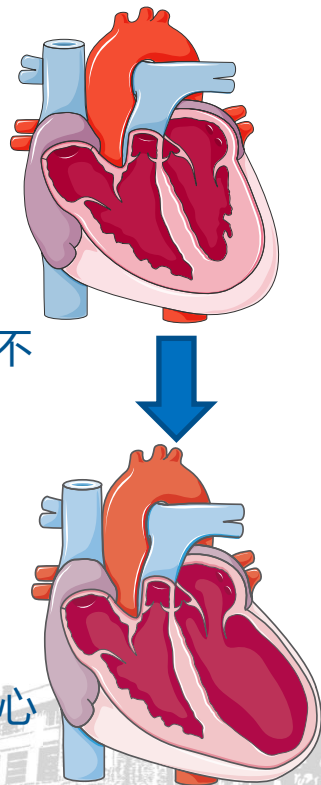


一名65岁女性患者（黑色素瘤），接受了ipilimumab联合nivolumab治疗

ICIs相关性心肌病变——扩张型心肌病

临床症状：乏力、进行性加重的呼吸困难和外周水肿

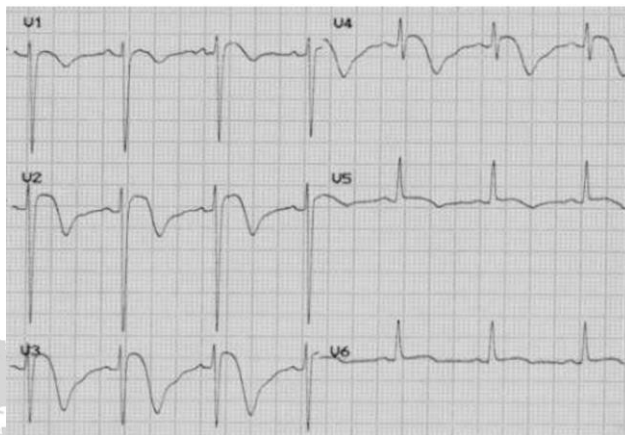
- 发生发展过程较为隐匿
- **血肌钙蛋白基本正常，BNP或NT-proBNP明显升高**
- ECG:不特异,可有多种改变，QRS波形改变，ST-T改变和各种心律失常
- Echo：可见室壁运动减弱，**左室腔内径增大，LVEF降低**，可合并中重度瓣膜关闭不全
- 无阻塞性冠状动脉疾病证据
- CMR多见心肌内延迟强化，**无明显心肌水肿**
- 心内膜活检病理可见心肌细胞变性、坏死、间质纤维化，但**无炎性细胞浸润**
- 个别患者无心衰症状，但是Echo发现心脏收缩功能下降、左室变大或者尸检发现心脏增大、心肌内弥漫纤维化





ICIs相关性心肌病变——应激性心肌病

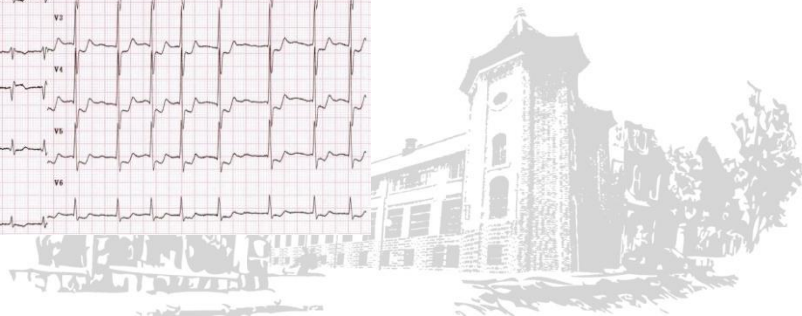
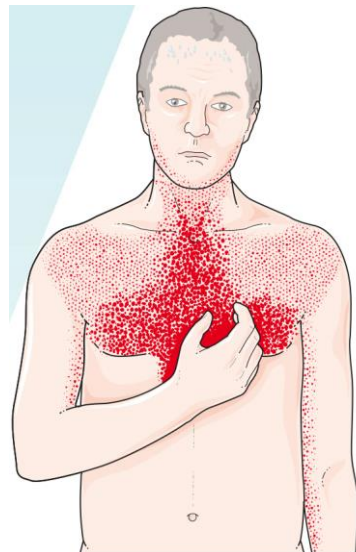
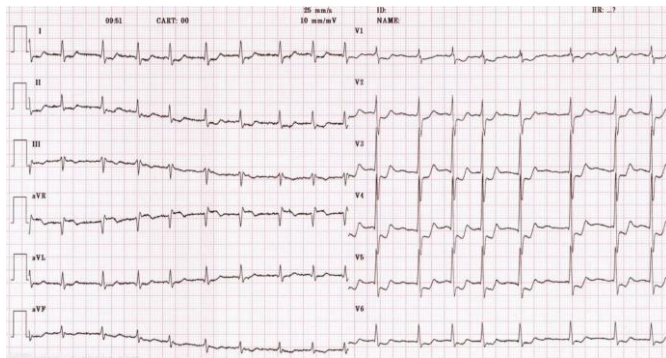
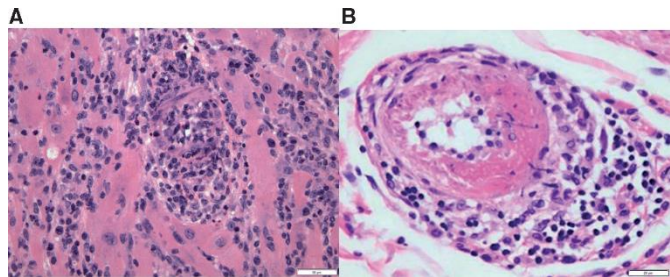
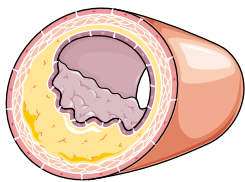
- 出现**持续胸闷、胸痛**，严重者进展为静息喘憋不能平卧
- **心电图**：可见**ST段抬高或压低**，T波异常，可合并多种心律失常
- **肌钙蛋白正常或升高**
- BNP或者NT-proBNP常明显升高
- **ECHO**:典型的**“捕鱼菱形”改变**
- 冠脉增强CT或冠状动脉造影无阻塞性冠状动脉疾病证据
- CMR可见心肌水肿但是通常无心肌延迟强化的表现
- **需要早期行冠状动脉评估并与ACS鉴别**



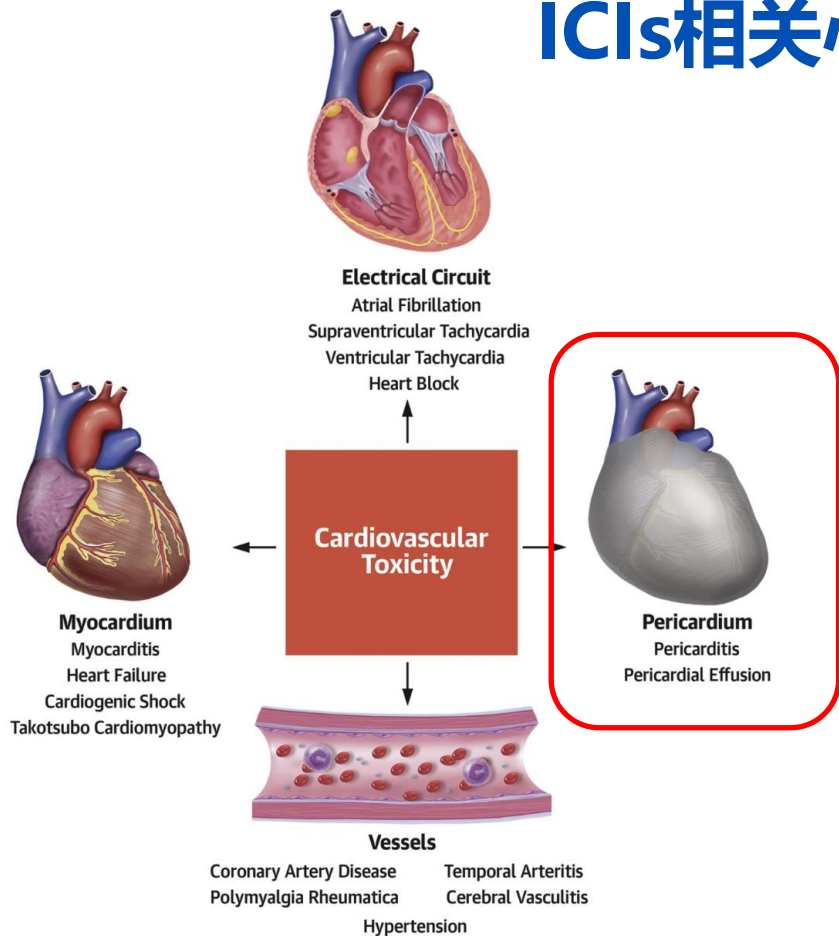


ICIs相关心肌缺血

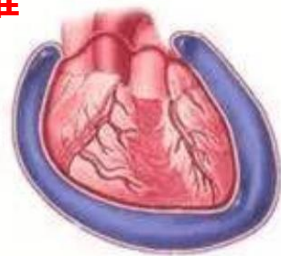
- 应用ICI的患者可出现SCAD、ACS，甚至需要急诊PCI
- 动物实验观察到ICI应用后T淋巴细胞浸润冠状动脉内皮和脂质斑块，增加斑块不稳定性，这可能是ICI应用后出现心肌缺血的病理生理基础



ICIs相关心脏不良反应——心包损害



- 多数表现为心包积液
- 中位发生时间在首次用药后30 d
- **症状：进行性加重的活动后呼吸困难**
- 心电图：QRS波低电压
- 胸片见烧瓶样心影增大
- 超声心动图可明确诊断



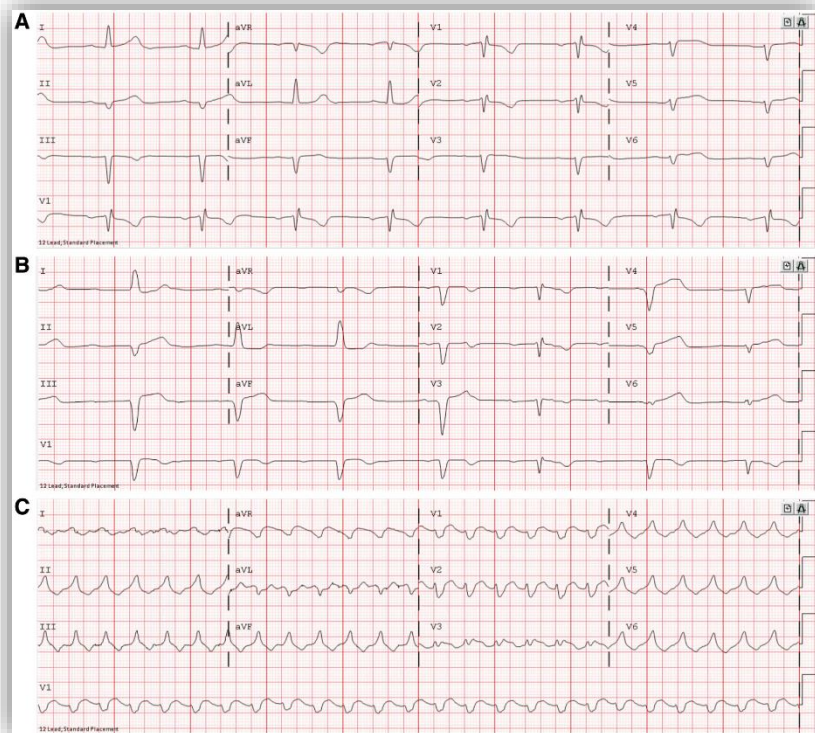
短期快速的心包积液增长会引起心包填塞

**ICI相关心包积液中81%会造成血流动力学异常，
需要急诊心包穿刺**



ICI相关心律失常

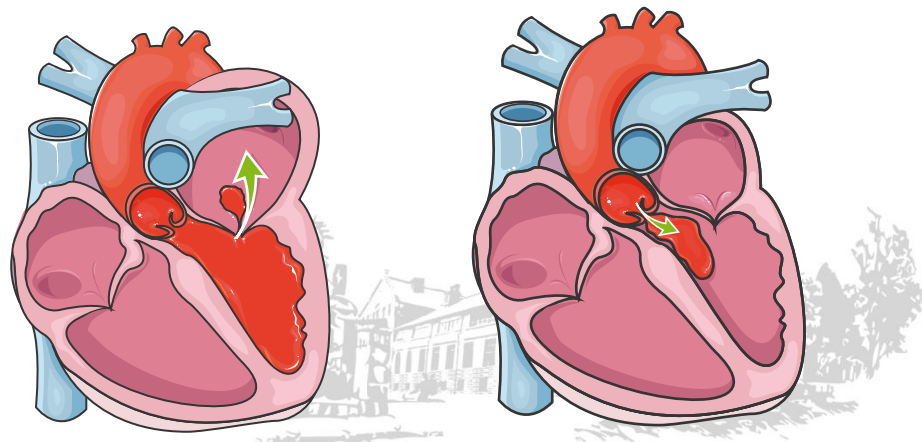
- 房性心律失常的发生率最高，如房早、房性心动过速、房扑、房颤
 - 房性心律失常多与心脏外情况有关：老龄、低氧、感染、肺部病变、或ICI相关的内分泌异常如甲状腺功能异常
- **频发室性早搏、非持续性室速、尖端扭转室速、房室传导阻滞、心脏骤停**
 - 大多伴发心肌病变尤其是心肌炎
 - 预后更差
- 临床上如果出现心悸、头晕、黑矇或意识丧失，要考虑心律失常可能，完善ECG、动态心电图
- **如果ECG或holter出现室性心律失常，应立刻开展心脏全面评估**





ICIs相关瓣膜病变

- 有个案报道用药后出现**中-重度主动脉瓣、二尖瓣和三尖瓣关闭不全，且多数同时合并心肌病变（心肌炎或心肌病）**
- 病理生理基础推测可能机制
 - T细胞浸润瓣膜产生炎性改变、纤维化
 - 心肌病变造成瓣膜附属器功能失调





ICIs相关心脏不良作用的特征

- PD-1/PD-L1抑制剂更易出现心肌炎或心包疾病
- PD-1/PD-L1抑制剂的心肌炎副作用**可能与起始较高剂量有关**
- CTLA-4抑制剂更多出现血管炎如颞动脉炎
- 两种ICI的**联合使用会增加心肌炎的发生率，死亡率高于单药治疗**（66% vs 44%）
- 肺癌患者似更易出现心肌炎和心包受累，恶性黑色素瘤患者更多出现心肌炎或血管炎
- **可与其他系统性损害同时出现**
 - 常见合并**神经肌肉型损害**（如骨骼肌肌炎、重症肌无力和格林巴利综合征）
 - 若患者出现骨骼肌乏力、疼痛等情况，或CK明显升高，**考虑神经骨骼肌副作用的同时，要筛查心肌损害的相关指标**如肌钙蛋白、BNP、心电图等，以免漏诊





主要内容

A

ICIs相关心脏不良反应

B

ICIs相关CVAE的诊断与处理

C

ICIs相关CVAE的预防和筛查



• 专家共识 •

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)*

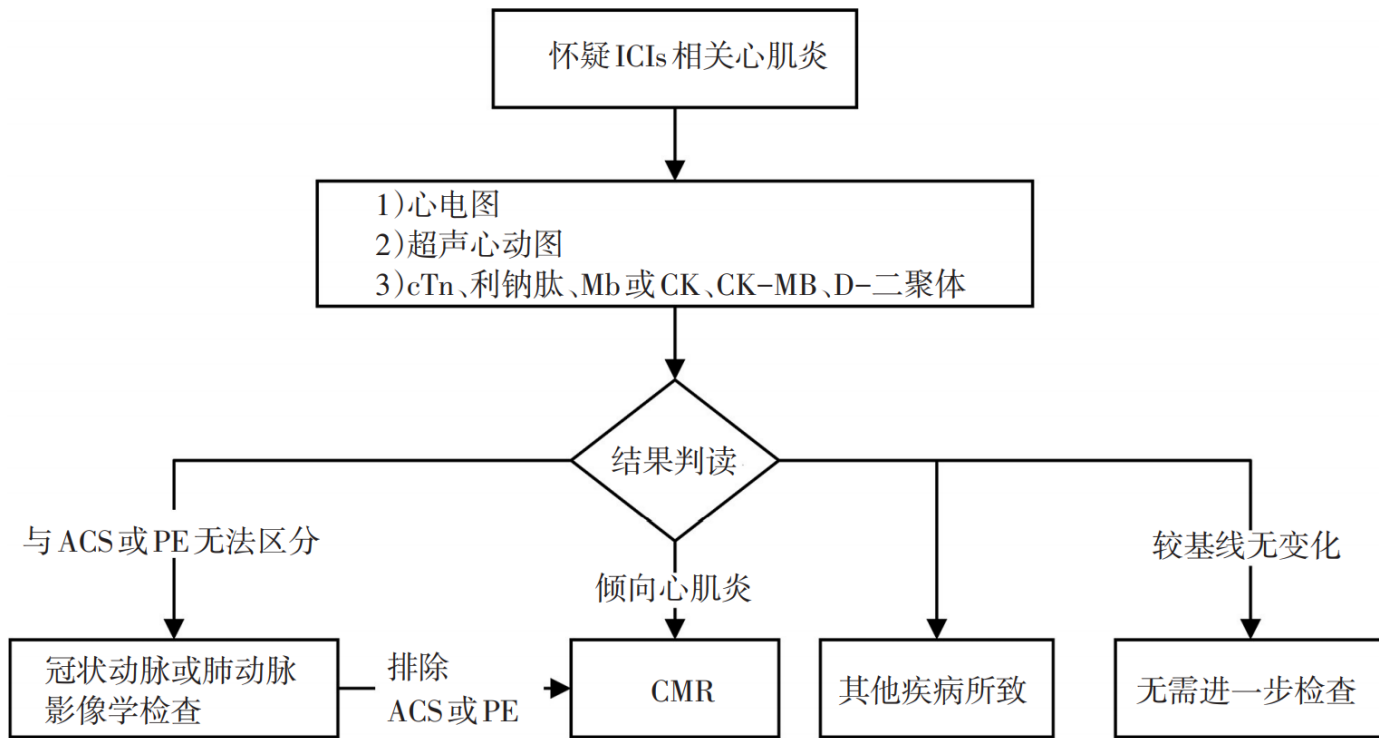
中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组

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 中国临床肿瘤学会肿瘤心脏病学专家委员会



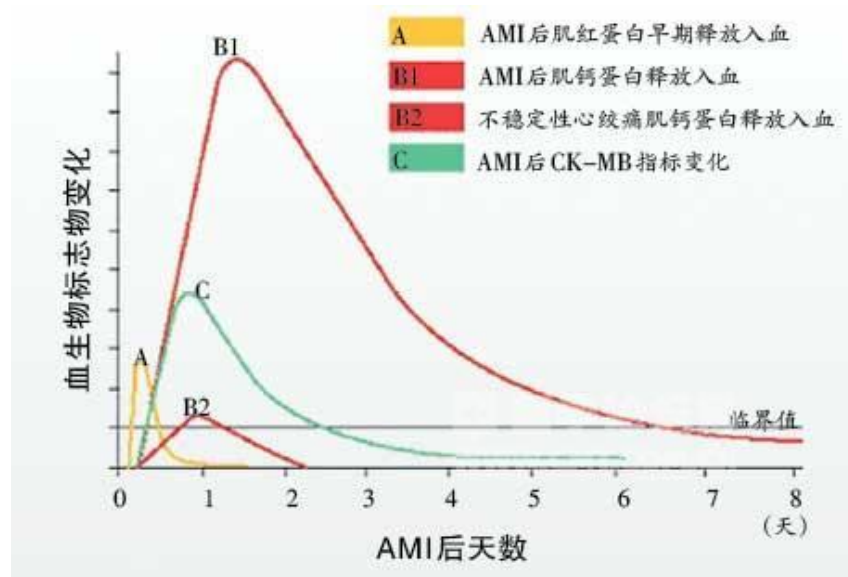
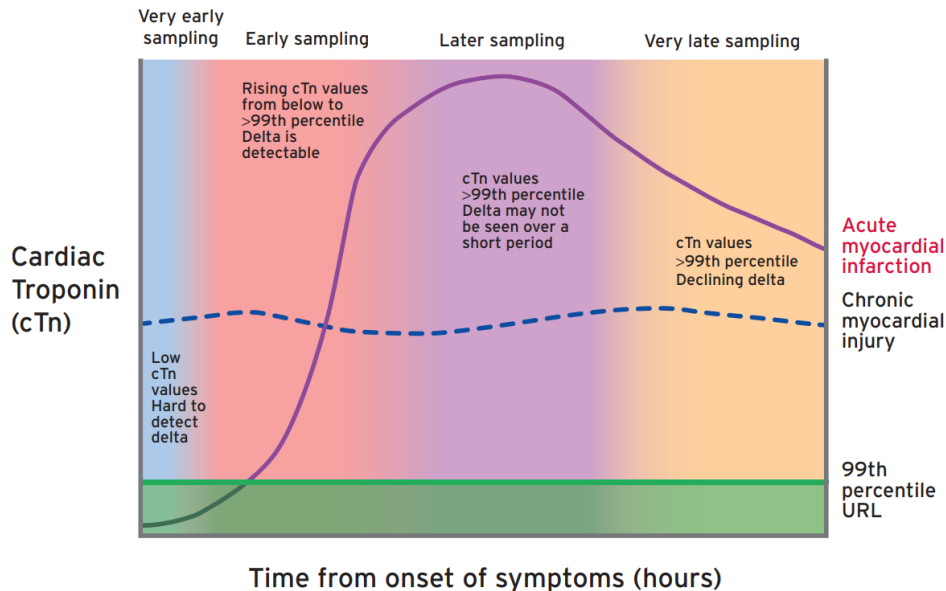


疑似ICIs相关心肌炎的检查 and 诊断流程



ACS:急性冠脉综合征;PE:肺栓塞

心肌损伤与心肌梗死的鉴别



ICIs相关心肌炎的诊断分层

诊断分层	诊断标准
明确的心肌炎	符合以下任何一条:1)心肌炎的组织病理学诊断(如EMB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其中一项:a.心脏损伤生物标志物升高;b.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ACS、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:a.临床综合征符合心肌炎;b.心脏损伤标志物升高;c.心肌-心包炎的心电图证据;d.血管造影或其他检查排除阻塞性冠状动脉疾病
可能性较大的心肌炎	符合以下任何一种情况且不能用其他诊断(如ACS、外伤、应激性心肌病)解释:1)CMR表现符合心肌炎但无以下任何一项:a.临床综合征符合心肌炎,b.心脏损伤生物标志物升高,c.心肌-心包炎的心电图证据;2)CMR非特异性表现提示心肌炎,伴以下任何一项:a.临床综合征符合心肌炎;b.心脏损伤生物标志物升高;c.心肌-心包炎的心电图证据;3)超声心动图新出现室壁运动异常伴符合心肌炎的临床综合征,并有以下中的一项:a.心脏损伤生物标志物升高;b.心肌-心包炎的心电图证据;4)符合有可能的心肌炎诊断标准(见下文),18氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像发现不完整的心脏氟脱氧葡萄糖摄取,且不能用其他疾病解释
有可能的心肌炎	符合以下任何一种情况且不能用其他诊断(如ACS、创伤、应激性心肌病)来解释:1)CMR非特异性表现提示心肌炎,但不伴以下任何一项:a.临床综合征符合心肌炎;b.心脏损伤生物标志物升高;c.心肌-心包炎的心电图证据;2)超声心动图新出现室壁运动异常伴以下任何一项:a.临床综合征符合心肌炎;b.心肌-心包炎的心电图证据;3)新升高的心脏损伤生物标志物(超过基线)和以下任何一项:a.临床综合征符合心肌炎;b.心肌-心包炎的心电图证据
亚临床心肌损伤	仅有心脏损伤生物标志物升高(排除其他疾病所致),伴或不伴利钠肽升高,而无临床症状、心电图、超声心动图或CMR改变



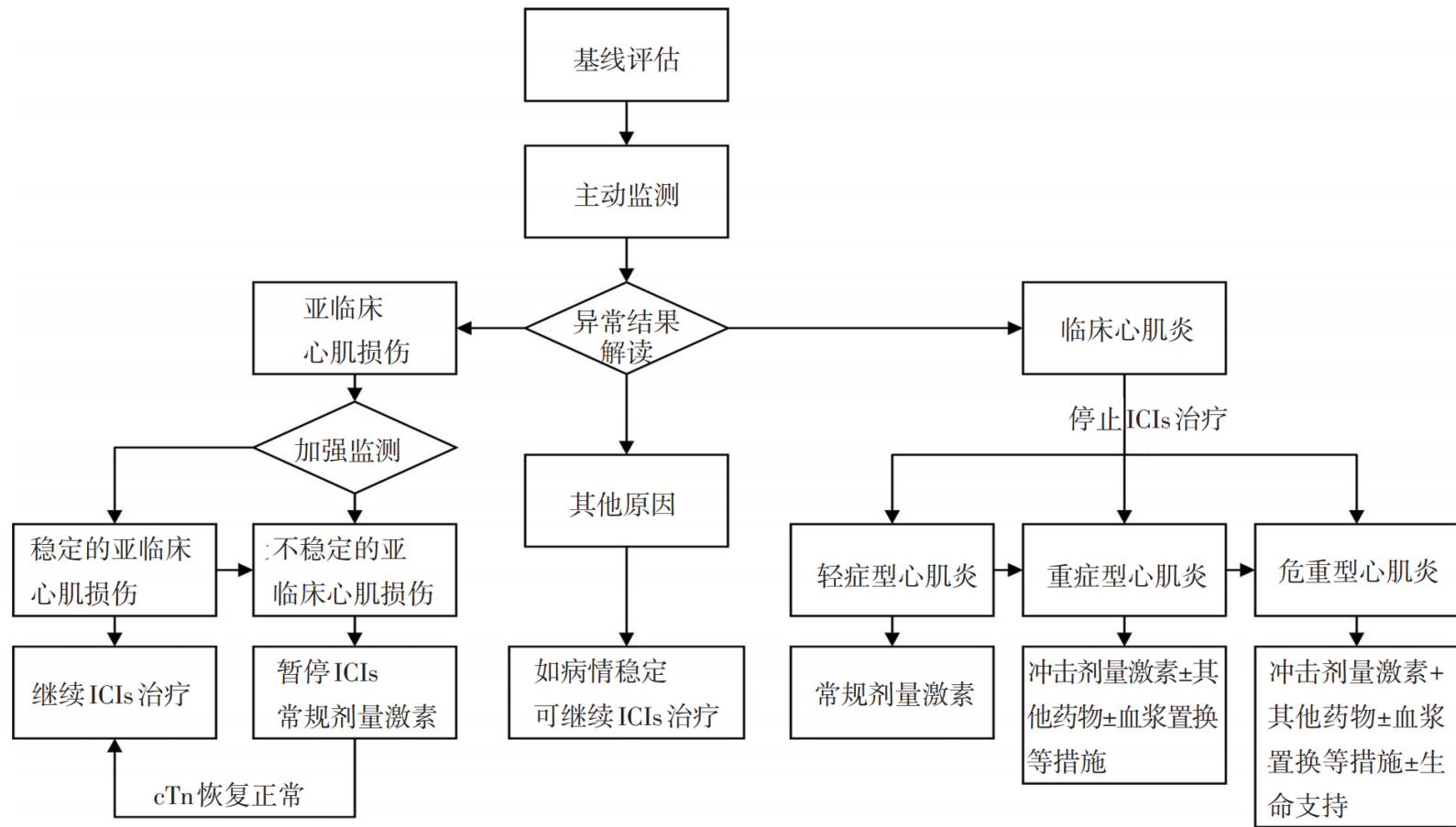
ICIs相关心肌炎的分级标准

分级	判定标准
G1	日常活动无症状(或其他原因可以解释的症状),仅有心脏损伤标志物异常或心电图异常
G2	日常活动可引起(无法用其他原因解释的)轻微症状,心脏损伤标志物异常或心电图异常
G3	日常活动可引起(无法用其他原因解释的)明显症状,心脏损伤标志物异常和(或)心电图异常和(或)超声心动图/CMR显示心脏结构和功能异常
G4	症状严重无法耐受日常活动,或休息时也有症状,甚至危及生命





ICIs相关心肌炎管理流程



ICIs相关心肌炎的治疗

- 预防性应用糖皮质激素可能导致潜在的ICIs抗肿瘤疗效下降，**不推荐常规使用激素预防IrVE**
- **糖皮质激素应作为ICIs相关心肌炎治疗的首选和核心方案：早期、足量**
- **稳定的亚临床心肌损害**（cTn保持相对稳定）：GC治疗的获益与风险尚不明确，继续监测
- **不稳定的亚临床心肌损害**（cTn进行性升高）：
 - 口服泼尼松 1-2mg/kg/d，5-7天后开始减量，首次减量25%-40%，以后每周减量一次，减量过程不宜短于4周，直至心肌损伤标记物恢复至基线后停用
- **轻症型心肌炎：**
 - 静脉应用甲强龙1-2mg/kg/d，或视情况口服等效泼尼松5-7天，病情改善后开始减量，每1-2周减量1次，减量过程不宜短于4-6周，直至cTn恢复至基线后停用
- **重症型和危重症型心肌炎：**
 - **静脉注射甲强龙 1g/d冲击治疗3-5天**，病情改善后改为1-2mg/kg/d（视情况缓慢过度到口服等效泼尼松）
 - 待传导阻滞及心功能恢复后开始减量，每1-2周减量1次，减量过程可能持续6-8周甚至更长，直至cTn恢复至基线后停用



ICIs相关心肌炎的治疗

➤ 激素减量过程中，如心肌炎再次加重

- 可视情况选择上调激素剂量或联合吗替麦考酚酯、他克莫司、英夫利西单抗等其中一种
- 此后激素减量过程中缩小相邻两次激素剂量梯度，延长减量时间间隔

➤ GC治疗期间注意事项：

- 监测血糖
- 预防深静脉血栓
- 预防骨质疏松：钙剂及VitD3
- 预防继发细菌、真菌、肺孢子虫肺炎等机会性感染
- 预防消化道溃疡:可使用H2受体拮抗剂和胃黏膜保护剂预防，除非存在急性胃黏膜病变、消化道溃疡等治疗性适应症，否则慎用PPI，因其可能缩短患者生存期





主要内容

A

ICIs相关心脏不良反应

B

ICIs相关CVAE的诊断与处理

C

ICIs相关CVAE的预防和筛查





ICIs相关心脏副作用高危人群

- **联合应用ICI药物**
- ICI药物**同时合并使用其他心脏毒性药物**（如VEGF酪氨酸激酶抑制剂）
- 使用蒽环类药物或**其他心脏毒性药物病史**
- 出现ICI药物**其他系统相关毒性**尤其是骨骼肌和神经系统病变，注意是否合并心脏副作用
- 既往患有**自身免疫性疾病**、
- **有基础心脏疾病**（如冠心病、心力衰竭、心肌炎、化疗后心力衰竭病史）





ICI心脏毒性的检测和早期发现

ICI相关心脏毒性的致死率高，密切监测临床病情变化，早期发现病情改变对改善患者预后尤为重要

- 用药前，应注意询问并记录患者**心脏病史**
- **识别高危患者**
- 完善**基线化验检查**
 - cTnI、NT-proBNP/BNP、心电图、超声心动图、炎性指标
- 有**可疑心肌缺血症状**，需完善心肌负荷试验或冠脉CTA
- 有**心律失常**，需完善24 h动态心电图



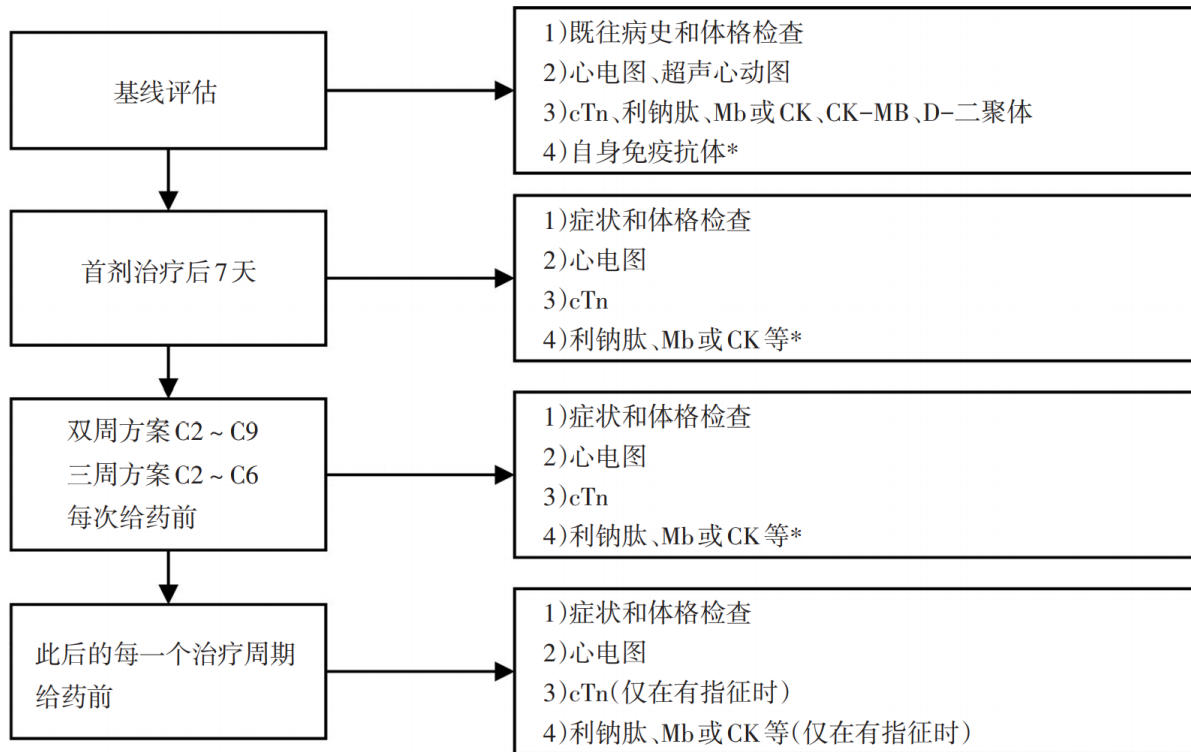


治疗过程中的CVAE监测

- 每次随诊仔细询问患者心脏相关症状
- 查体并记录心率、血压、心脏杂音、心包摩擦音、肺内啰音、下肢水肿、颈静脉充盈情况
- 完善实验室检查：cTnI、NT-proBNP、ECG、Echo、胸片
- **在用药前6周，上述指标需每1-2周监测一次**
- 如指标有新发异常应动态观察，并咨询心脏科医生



ICIs相关心肌炎主动监测方案



关于重启ICIs治疗的建议

➤ 亚临床心肌损伤患者

- cTn恢复到基线后，可重启ICIs治疗
- 接受1种ICIs治疗的患者，如再次出现稳定的亚临床心肌损伤，可在严密观察下继续ICIs治疗
- 接受1种ICIs治疗的患者，继续原ICIs后如再出现持续进展的亚临床心肌损伤，再次治愈后考虑更换其他ICIs治疗
- 原方案为PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂者，医患沟通讨论决定，参考上述重启策略，或改为抗PD-1或抗PD-L1单药治疗

➤ 明确诊断的心肌炎：

- 任何程度的ICIs相关心肌炎在未彻底治愈前均不推荐重启ICIs治疗
- 治愈后重启ICIs治疗的安全性未知，G2级以上心肌炎通常不建议重启ICIs治疗
- 如无其他替代方案，确需重启ICIs治疗，应由心内科医生、肿瘤科医生及患者共同讨论后决定
- 原方案为PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂者，可考虑改为抗PD-1或抗PD-L1单药治疗



总结

- ICI_s, 带刺的玫瑰, 新希望与危险同在
- ICI_s相关CVAE: 发生率低, 致死性高, 多为急性发病
- 主要表现: 心肌病变 (心肌炎为主)、心律失常、心包炎、血管炎
- 诊治: 关注筛查, 早期发现, 危险分层, 分级治疗
- 预防: 用药前识别高危人群, 用药后严密监测, 一旦可疑, 早诊断, 早治疗



谢 谢!

