

阿替利珠单抗相关心脏不良反应的文献病例分析

刘俊杰, 禄梦娇, 崔金国*

天津市宝坻区人民医院(天津医科大学附属宝坻医院) 药剂科, 天津 301800

摘要: **目的** 探讨阿替利珠单抗相关心脏不良反应的临床特点、发生规律、治疗效果及转归, 为临床合理用药及心脏不良反应的防治提供依据。**方法** 检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science 数据库, 收集自建库至 2025 年 3 月发表的阿替利珠单抗相关心脏不良反应案例报道文献, 对符合要求的病例临床资料进行统计和分析。**结果** 共纳入 35 篇文献, 涉及 36 名患者, 男女比例约 2:1; 60 岁以上患者居多; 原患疾病以肺癌为主, 合并心脏基础疾病和高血压的患者较多; 不良反应以心肌炎多见, 少数患者出现说明书未注明的新的不良反应; 不良反应发生时间多在用药 1 个周期后; 86.11% 患者有明显临床症状, 症状常见为呼吸困难, 15 例患者伴随其他系统不良反应和相应临床症状; 实验室检查多见肌钙蛋白 I、脑利钠肽、肌酸激酶等心脏生物标记物的升高; 心电图检查以传导阻滞、ST 段异常、心动过速较常见; 超声心动图多见射血分数降低、左心室壁运动减弱、心包积液; 冠状动脉造影基本正常; 心脏核磁共振多见心室壁运动异常, 病理学多见混合型炎性细胞浸润; 经停药、手术、糖皮质激素及其他对症支持治疗后, 部分患者心脏功能恢复, 大于 1/3 的患者死亡。**结论** 阿替利珠单抗相关心脏不良反应不容忽视, 临床医生应加强对使用该药物患者的心脏监测, 早期识别和干预心脏不良反应, 以改善患者预后。

关键词: 阿替利珠单抗; 心脏不良反应; 心肌炎; 呼吸困难; 肌钙蛋白 I; 脑利钠肽

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)07-1789-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.031

Literature analysis of adverse cardiac reactions associated with atezolizumab

LIU Junjie, LU Mengjiao, CUI Jinguo

Department of Pharmacy, Tianjin Baodi Hospital (Tianjin Medical University Baodi Hospital), Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, occurrence patterns, treatment effects, and outcomes of cardiac adverse reactions associated with atezolizumab, providing a basis for rational clinical drug use and the prevention and treatment of cardiac adverse reactions. **Methods** Databases such as CNKI, Wanfang Database, VIP Database, Chinese Biomedical Literature Service System, PubMed, and Web of Science were searched to collect literature on case reports of cardiac adverse reactions related to atezolizumab published from the establishment of the databases to March 2025. The clinical data of eligible cases were statistically analyzed. **Results** A total of 35 articles were included, involving 36 patients, with male and female ratio of approximately 2:1. Most patients were over 60 years old. Lung cancer was the primary underlying disease, and many patients had underlying heart diseases and hypertension. Myocarditis was the most common adverse reaction, and a few patients developed new adverse reactions not noted in the drug instructions. The adverse reactions mostly occurred after one cycle of medication. 86.11% of the patients had obvious clinical symptoms, with dyspnea being the most common. 15 patients had adverse reactions in other systems and corresponding clinical symptoms. Laboratory tests often showed increased cardiac biomarkers such as troponin I, brain natriuretic peptide, and creatine kinase. Electrocardiogram examinations commonly showed conduction block, ST - segment abnormalities, and tachycardia. Echocardiograms often showed reduced ejection fraction, weakened left ventricular wall motion, and pericardial effusion. Coronary angiography was basically normal. Cardiac magnetic resonance imaging often showed abnormal ventricular wall motion, and pathology often showed

收稿日期: 2025-04-15

基金项目: 天津市卫生健康科技项目资助项目(TJWJ2024MS062)

作者简介: 刘俊杰, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学与药事管理。E-mail: liujunjie1117@163.com

*通信作者: 崔金国, 男, 副主任药师。E-mail: lan_shu_2005@163.com

mixed inflammatory cell infiltration. After drug withdrawal, surgery, glucocorticoid treatment, and other symptomatic and supportive treatments, the cardiac function of some patients recovered, and more than 1/3 of the patients died. **Conclusion** Cardiac adverse reactions associated with atezolizumab cannot be ignored. Clinicians should strengthen cardiac monitoring of patients taking this drug, identify and intervene in cardiac adverse reactions at an early stage to improve the prognosis of patients.

Key words: atezolizumab; cardiac adverse reactions; myocarditis; dyspnea; troponin I; brain natriuretic peptide

阿替利珠单抗是一种针对程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的免疫检查点抑制剂 (ICI), 通过阻断 PD-L1 与程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 的结合, 抑制肿瘤细胞的免疫逃逸, 促进肿瘤特异性细胞活化、增殖和杀伤效应, 最终实现清除肿瘤细胞的目的。该药于 2016 年 5 月获美国食品药品监督管理局批准上市, 于 2020 年 2 月在我国获批上市, 为全球第 1 个获批的 PD-L1 抑制剂。自上市后, 阿替利珠单抗陆续被批准用于多种癌症的治疗, 包括非小细胞肺癌、小细胞肺癌、尿路上皮癌、肝细胞癌等, 还被美国食品药品监督管理局批准用于治疗乳腺癌, 是第 1 个批准用于治疗乳腺癌的 ICI^[1]。随着临床应用的日益广泛, 阿替利珠单抗相关的不良反应逐渐受到关注, 常见不良反应包括贫血、腹泻、恶心、呕吐、疲劳、乏力、甲状腺功能减退症等。需引起关注的是, 阿替利珠单抗相关心脏不良反应较罕见, 但可危及生命, 目前已有多篇国外文献报道其引起心脏不良反应致死的病例。本研究通过检索国内外已报道的阿替利珠单抗相关心脏不良反应案例, 分析并总结不良反应发生的临床特点, 以期为其临床安全合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science 数据库, 中文以“阿替利珠单抗”“心脏不良反应”“心肌炎”“Takotsubu 综合征”“房颤”“心律失常”“心力衰竭”“心包积液”“心包炎”为检索词, 英文以“atezolizumab”“cardiac adverse events”“myocarditis”“takotsubu syndrome”“atrial fibrillation”“arrhythmia”“cardiac failure”“pericardial effusion”“pericarditis”为关键词, 检索建库至 2025 年 3 月关于阿替利珠单抗相关心脏不良反应的文献报道。纳入标准: 病历资料齐全、明确阿替利珠单抗与心脏不良反应的相关性。排除标准: 重复文献、综述、文献信息不完整、临床试验研究。纳入符合条件文献 35 篇^[2-35], 均为英文文献, 共涉及 36 例患者。

1.2 统计与分析方法

对纳入分析的病例用 Excel 建立病例数据库, 将患者性别、年龄、原发疾病、既往病史、用药情况、不良反应类型和发生时间、临床表现、相关检查 (心脏生物标志物、心电图、超声心动图、心脏 X 光/CT/磁共振/冠脉造影、病理学检查)、处置方案及转归情况等信息进行整理和统计分析。不良反应类型依据《内科学》(第 9 版)^[36]循环系统疾病分类标准进行分类, 临床表现依据《国际医学用语词典》(MedDRA) (27.1 版) 中的首选术语和系统 - 器官分类进行分类和描述。

2 结果

2.1 患者基本情况

36 例阿替利珠单抗致心脏不良反应的个案中, 男性 25 例 (69.44%), 女性 11 例 (30.56%)。年龄 49~87 岁, 其中 ≤60 岁者 8 例 (22.22%), >60 岁者 28 例 (77.78%), 见表 1。

患者原发疾病包括肺癌 16 例 (44.44%), 肝癌 9 例 (25.00%, 其中合并胆管癌 1 例), 尿路上皮癌 6 例 (16.67%), 黑色素瘤 2 例 (5.56%), 胰腺癌、乳腺癌及淋巴瘤各 1 例 (2.78%)。25 例患者记录既往病史, 其中 10 例具有心脏病史 (6 例合并其他疾病病史), 12 例无心脏病史, 20 例具有其他疾病病史, 其中高血压病史 10 例, 2 例无其他病史, 见表 2。

2.2 用药情况及不良反应类型和发生时间

36 例患者中, 有 17 例患者使用阿替利珠单抗单药治疗, 7 例给药方案为 1 200 mg, 每 3 周 1 次, 5 例仅记录单次剂量 1 200 mg, 2 例单次剂量 1 200

表 1 患者性别及年龄分布

年龄/岁	男性	女性	合计/例	构成比/%
41~50	0	1	1	2.78
51~60	4	3	7	19.44
61~70	12	6	18	50.00
71~80	5	0	5	13.89
>80	4	1	5	13.89
合计/例	25	11	36	
构成比/%	69.44	30.56		100.00

表 2 患者原发疾病及既往病史

Table 2 Primary disease and medical history of patients

原发疾病	例数 (构成比/%)	心脏病史 (频次)	其他病史 (频次)
肺癌	16 (44.44)	窦性心动过速 (2); 心包积液 (2); 右束支传导阻滞 (2); 房性早搏 (1); V1-V3 导联 R 波递增不良 (1); 心房扑动 (1)	高血压 (3); 甲状腺功能障碍 (2); 脂肪肝 (1); 深静脉血栓 (1); 鼻咽癌 (1); 新型冠状病毒感染 (1)
非小细胞肺癌	10 (27.78)		
小细胞肺癌	4 (11.11)		
未分型	2 (5.56)		
肝癌	9 (25.00)	左束支传导阻滞 (1); 急性心力衰竭合并冠状动脉搭桥术后 (1)	高血压 (3); 丙肝 (3); 糖尿病 (2); 主动脉瓣狭窄 (1); 慢性肾衰竭 (1); 血脂异常 (1); 静脉血栓栓塞合并中风 (1); 骨质疏松症 (1); 淋巴瘤 (1)
尿路上皮癌	6 (16.67)	心动过缓合并永久起搏器植入 (1); 左心室 1 级舒张功能障碍和瓣膜轻度退行性改变 (1)	高血压合并血脂异常及慢性肾病 (2); 前列腺癌术后 (1)
黑色素瘤	2 (5.56)	—	高血压 (1)
胰腺癌	1 (2.78)	—	—
乳腺癌	1 (2.78)	—	—
淋巴瘤	1 (2.78)	—	高血压合并糖尿病及血脂异常 (1)
合计	36 (100.00)	13	28

—: 文中未提及。

—: not mentioned.

mg, 每 3 周 1 次, 仅记录单次剂量 1 000、840 mg 各 1 例, 记录给药周期每 3 周 1 次 1 例; 19 例患者使用阿替利珠单抗联合其他药物治疗, 其中联合贝伐珠单抗 11 例, 联合考比替尼、卡博替尼、卡铂-依托泊苷各 2 例, 联合卡铂-紫杉醇、紫杉醇各 1 例。

36 例心脏不良反应包含心肌炎 16 例 (44.44%, 合并急性心力衰竭 2 例), 心力衰竭 6 例 (16.67%, 合并致命性心律失常 1 例), 心律失常 5 例 (13.89%, 阵发性房颤、室上性心动过速、房室传导阻滞、窦性心动过缓合并窦性停搏各 1 例), 心包积液合并心脏压塞 5 例 (13.89%), Takotsubu 心肌病 3 例 (8.33%), 心脏骤停 2 例 (5.56%), 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变、心功能障碍各 1 例 (2.78%)。伴随其他系统不良反应 15 例, 其中肌炎 5 例 (合并重症肌无力 2 例), 肝功能异常 4 例 (合并甲状腺

功能减退、左声带麻痹 1 例), 肺炎 3 例 (合并血小板减少症 1 例), 糖尿病 2 例 (并甲状腺功能减退症 1 例), 脑炎 1 例。

不良反应发生时间最早为第 1 剂给药后 1 d, 最晚为给药后 1 年后 (22 周期), 发生在给药 1 个周期内 15 例 (41.67%), 2、4 个周期内各 4 例 (11.11%), 5、6 个周期内各 1 例 (2.87%), 超过 6 个周期 5 例 (13.89%), 无明确不良反应发生时间 6 例 (16.67%)。

2.3 临床表现与实验室检查

36 例发生心脏不良反应患者中, 记录心脏相关的不良反应临床表现主要包括呼吸困难 17 例、疲劳 8 例、低血压 6 例、胸部不适 5 例、心动过速 4 例、食欲不振 4 例, 共累及器官系统 11 个, 见表 3。

表 3 阿替利珠单抗相关心脏不良反应的临床表现

Table 3 Clinical manifestations of cardiac adverse reactions associated with atezolizumab

累及系统/器官	主要临床表现 (频次)	频次 (构成比/%)
全身	疲劳 (8); 胸部不适 (5); 水肿 (3); 发热 (3); 虚弱 (3); 反应迟缓 (1); 寒战 (1); 行走困难 (1); 流感样症状 (1)	26 (27.96)
呼吸系统	呼吸困难 (17); 端坐呼吸 (2); 双侧啰音 (1); 发声困难 (1); 呼吸急促 (1); 咳嗽 (1); 缺氧 (1)	24 (25.81)
心脏	心动过速 (4); 心脏杂音 (2); 室颤 (1); 停搏 (1); 心律失常 (1); 阵发性房颤 (1)	10 (10.75)
血管与淋巴管	低血压 (6); 外周发绀 (1)	7 (7.53)
胃肠道系统	恶心 (2); 腹泻 (2);	6 (6.45)
神经系统	头晕 (2); 晕厥 (2); 意识丧失 (1); 嗜睡 (1)	6 (6.45)
肌肉骨骼	肌肉无力 (2); 肌痛 (1); 肢体疼痛 (1)	4 (4.30)
眼	上睑下垂 (2); 复视 (1)	3 (3.23)
其他	食欲不振 (4); 出汗 (1); 皮疹 (1); 焦虑 (1)	7 (7.53)
合计		93 (100.00)

25 例患者进行了心脏生物标记物检查,其中 24 例检验结果升高,主要为肌钙蛋白 I 13 例,脑利钠肽 11 例,肌酸激酶 10 例,超敏肌钙蛋白 T 7 例,肌酸激酶同工酶 6 例。27 例患者报道了心电图检查结果,26 例报道异常结果,其中心脏传导阻滞 9 例(其中右束支传导阻滞 4 例,左束支传导阻滞 3 例,房室传导阻滞 2 例),ST 段异常 7 例(抬高 4 例,压低 2 例,异常 1 例),心动过速和 T 波异常各 5 例,部分患者出现低电压、早搏、心动过缓等异常情况。24 例患者报道了超声心动图检查结果,19 例异常,其中左室射血分数降低 10 例,左心室壁运动减弱 9 例,心包积液 5 例,心室厚度增加 3 例,个

别患者出现右心室功能障碍、二尖瓣反流等表现。15 例患者进行冠状动脉造影,仅 1 例出现与症状有关的异常,进行支架置入术。11 例患者报道了心脏核磁共振结果,9 例出现异常,主要为心室壁运动异常、心肌水肿、左室射血分数降低等。14 例患者进行了心肌活检或尸检,异常结果包括混合炎性细胞浸润 7 例,淋巴细胞浸润和肿瘤性病变各 3 例,心肌细胞坏死和间质水肿各 2 例,心肌纤维化、心肌轻度核不规则、淀粉样变病变各 1 例,见表 4。

2.4 处置措施、转归及再暴露

36 例患者发生心脏不良反应后均住院治疗,23 例患者采取药物治疗、手术、急救治疗,3 例无

表 4 阿替利珠单抗相关心脏不良反应的生物标记物及相关检查结果

Table 4 Biomarkers and related examination results of cardiac adverse reactions associated with atezolizumab

心脏生物标志物及相关检查	报告例数	异常例数	异常结果(频次)
心脏生物标记物	25	24	肌钙蛋白 I 升高(13);脑利钠肽升高(11);肌酸激酶升高(10);超敏肌钙蛋白 T 升高(7);肌酸激酶同工酶升高(6);肌红蛋白升高(1)
心电图	27	26	ST 段改变(7);心动过速(5);T 波异常(5);右束支传导阻滞(4);低电压(4);左束支传导阻滞(3);房颤(3);房性早搏(2);室性早搏(2);房室传导阻滞(2);窦性心动过缓(1);窦性停搏(1);QTc 间期延长(1);左心室肥大(1);心率变异性略有降低(1);R 波递增不良(1)
超声心动图	24	19	左室射血分数降低(10);左心室壁运动减弱(9);心包积液(5);心室厚度增加(3);右心室功能障碍(1);二尖瓣反流(1);主动脉瓣反流(1);主动脉瓣狭窄(1)
冠状动脉造影	15	1	左前降支梗塞(1)
心脏核磁共振	11	9	心室壁运动异常(4);心肌水肿(3);左室射血分数降低(2);左心室扩张(1);心肌增厚(1);心包积液(1)
病理学	14	14	混合炎性细胞浸润(7);淋巴细胞浸润(3);肿瘤性病变(3);心肌细胞坏死(2);间质水肿(2);心肌纤维化(1);心肌轻度核不规则(1);淀粉样变病变(1)
其他检查	4	4	心脏扩大(3);心包积液(1)

治疗措施,10 例未提及处置措施。采取治疗措施的患者中,采取药物治疗 21 例,其中联合心包穿刺术、起搏器植入术、球囊泵植入术各 1 例,仅采取心包穿刺术 2 例。药物治疗主要包括糖皮质激素单用、联合对症治疗(利尿剂、β 受体阻滞剂、胺碘酮、ACEI、秋水仙碱等)、联合吗替麦考酚酯、英夫利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白、静注人免疫球蛋白等,见表 5。经相应处置措施,21 例(58.33%)患者好转,13 例(36.11%)死亡,2 例(5.56%)未报道结局。6 例患者经治疗好转后再次使用阿替利珠单抗,4 例未再出现相关不良反应,1 例再次出现心包积液,1 例再次使用 3 年后因心血管事件死亡。

表 5 阿替利珠单抗相关心脏不良反应的药物治疗及转归

Table 5 Drug treatment and outcome of cardiac adverse reactions associated with atezolizumab

治疗方案	n/例	转归
糖皮质激素+对症治疗	7	好转(6);死亡(1)
糖皮质激素	6	好转(4);死亡(2)
对症治疗	5	好转(2);死亡(3)
糖皮质激素+吗替麦考酚酯	1	好转(1)
糖皮质激素+免疫球蛋白+对症治疗	1	死亡(1)
糖皮质激素+免疫球蛋白+英夫利昔单抗+胸腺球蛋白	1	好转(1)

3 讨论

3.1 阿替利珠单抗相关心脏不良反应临床特点

研究结果显示,阿替利珠单抗致心脏不良反应具有以下特点:男女比例大于 2:1,可能更好发于男性患者;>60 岁患者占比 77.78%,主要集中在 61~70 岁;合并基础疾病的患者居多,尤其合并心脏基础疾病和高血压的患者,可能是阿替利珠单抗引起心脏不良反应的风险因素;联合用药与单药治疗心脏不良反应的发生率略大于 1:1,联合用药中以阿替利珠单抗与贝伐珠单抗的组合更多见,提示联合使用其他抗肿瘤药物可能会增加心脏不良反应的发生率,需纳入更多病例资料分析;与说明书标注不同^[37],阿替利珠单抗致心脏不良反应以心肌炎更多见,少数患者可见 Takotsubu 综合征、心力衰竭、转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变等说明书未注明的新的不良反应,部分患者可合并其他系统不良反应,如肌炎等;不良反应最早发生于第 1 次给药后第 1 天,最晚发生于 22 周期后,多发生在第 1 次给药后,提示不良反应的发生可能与给药周期无关;心脏不良反应累及多个器官系统,首发临床症状以呼吸困难、疲劳、低血压、胸部不适更常见,实验室检查常见心脏生物标记物的升高,如肌钙蛋白 I、脑利钠肽、肌酸激酶等,心电图检查多见传导阻滞、ST 段异常、心动过速,超声心动图多见射血分数降低、左心室壁运动减弱、心包积液,冠状动脉造影基本正常,少见异常结果,心脏核磁共振多见心室壁运动异常,病理学多见混合型炎性细胞浸润;预后较差,经药物、手术、急抢救治疗后,大于 1/3 的患者死亡。

3.2 阿替利珠单抗相关心脏不良反应的发生率和危险因素

阿替利珠单抗相关心脏不良反应的发生率目前尚无确切的大样本数据。阿替利珠单抗说明书中注明:心包疾病,如心包炎、心包积液、心包填塞和缩窄性心包炎的发生率为常见,即 $\geq 1/100 \sim < 1/10$,心肌炎的发生率为罕见,即 $< 1/10\,000$,未注明心脏其他不良反应及其发生率和心脏器官所有不良反应的整体发生率^[37]。Rubio-Infante 等^[38]纳入 41 项临床研究,共计 11 202 名患者,ICIs 心脏不良反应发生率约 3.1% (95% CI: 0.719 7~6.886)。同时基于 VigiAccess 数据库,研究发现阿替利珠单抗心脏不良反应在所有系统-器官不良反应中的占比为 4.97%。Nielsen 等^[39]纳入 589 项临床研究,共

计 83 315 名使用 ICI 的患者,ICI 心脏不良反应发生率约 0.8%,除西米普利单抗外,其他 ICI 的心脏不良反应发生率没有统计学差异,其中阿替利珠单抗相关心脏不良反应发生率约 1.18%,3、4 级心脏不良反应发生率约 0.54%,心肌炎发生率 0.33%。Li 等^[40]研究纳入 5 518 名使用 ICI 前未出现心脏不良反应的患者进行分析,结果显示,使用阿替利珠单抗的患者 1 年内心脏不良反应发生率约 11.44%,高于说明书注明的心包疾病发生率。以上研究由于样本量、研究人群及检测方法的差异,报道的发生率有所不同,综合而言,其心脏不良反应的发生率相对较低。

本研究汇总的病例以男性、>60 岁、合并基础疾病尤其心脏基础疾病或高血压、联合其他药物治疗的患者居多,故推测阿替利珠单抗引起心脏不良反应的风险因素包括:男性、老年患者、合并心脏基础疾病或高血压、联合其他抗肿瘤药物治疗。Li 等^[40]的进一步研究分析显示:男性、 ≥ 65 岁、合并心脏疾病或高血压或肾脏疾病的患者使用 ICI 时心脏不良事件的风险增加。谢海静等^[41]纳入 342 例使用 ICI 患者的临床资料,经多因素分析发现具有高血压病史的患者或基础血压高的患者、使用 ICIs 周期数多的患者发生 ICI 相关心脏毒性风险高。此外,多项临床研究和回顾性分析证实 ICI 的联合使用或 ICI 联合化疗会增心脏毒性的风险^[38, 42-43]。然而, Nielsen 等^[39]的研究显示,双重 ICI 会增加心肌炎的发生率,但双重 ICI、ICI 联合化疗或酪氨酸激酶抑制剂的心脏不良反应的总体发生率并不高于单 ICI 治疗。Agostinetti 等^[44]纳入了 80 项临床试验研究,共计 35 337 名患者,发现 ICI 组和非 ICI 组、双 ICI 组和单 ICI 组的心脏不良事件和心肌炎的发病率均无显著差异。结合上述研究和本研究汇总病例特点,推测阿替利珠单抗引起心脏不良反应的高风险因素为:老年、男性、合并心脏基础疾病或高血压。双 ICI 治疗或联合化疗是否会增加患者心脏不良反应发生风险还需更多数据研究证实。

3.3 阿替利珠单抗相关心脏不良反应的机制

目前,ICI 引起的心脏毒性机制尚不完全明确。樊剑等认为不同类别的 ICI 抗肿瘤作用机制不同,引起心脏毒性的机制有所不同,认为 PD-L1 的心脏不良反应可能与外周组织中 T 细胞功能的负调控有关^[45]。阿替利珠单抗是一种直接结合 PD-L1 并阻断与 PD-1 和 B7.1 受体之间的交互作用的单克隆抗

体。PD-L1 在心肌细胞中表达, 可被多种细胞因子上调, 包括干扰素、肿瘤坏死因子和血管内皮生长因子。正常情况下, 心肌细胞表面的 PD-L1 与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 结合, 抑制自身的免疫反应, 有助于维持心脏的免疫平衡, 避免过度的免疫反应对心脏组织造成损伤^[46]。研究显示在心脏应激或疾病中, 心肌细胞的 PD-L1 的表达会上调, PD-L1 的上调可以减轻心肌细胞的损伤, 对心脏起到保护作用^[47-49]。动物研究表明病毒性心肌炎的心肌细胞中 PD-L1 表达会显著上调, 抗 PD-1 或 PD-L1 阻断单克隆抗体的治疗会显著增加心肌组织中干扰素- γ 、Fas 配体、CD40 配体、穿孔素和病毒基因的表达, 从而加重心肌炎症^[50]。另有动物研究表明, PD-1/PD-L1 的遗传和遗传缺陷增加了心脏抗原特异性效应 T 细胞的致病性, 也增加了自身免疫性 T 细胞介导的心肌炎的风险, 进一步说明了 PD-1/PD-L1 信号通路对心脏免疫的调节作用, 以及阿替利珠单抗干扰该通路可能带来的心脏毒性^[51]; 同时也进一步解释了伴随心脏基础疾病患者应用 PD-L1 抑制剂易发生心脏不良反应的原因。当 PD-L1 被阻断后, T 细胞的活性可能会过度增强, 打破心脏的免疫平衡, 导致免疫系统错误地攻击心脏组织, 引发心肌炎等心脏毒性反应。除此可能的机制外, Zhou 等^[52]认为 ICI 引起心脏不良反应最有可能的解释是肿瘤与心肌之间存在“共同抗原”, 原因是可在肿瘤中检测到了肌肉特异性抗原, 如结蛋白和肌钙蛋白, 且已发现相似的克隆性 T 细胞群浸润肿瘤和心肌细胞。骨髓瘤细胞与心肌细胞之间存在共同抗原表位这一发现也支持了这一理论^[53]。本研究汇总病例中, 14 例患者进行了心肌活检或尸检, 异常结果主要为混合炎性细胞浸润和淋巴细胞浸润, 提示阿替利珠单抗引起心脏不良反应可能与淋巴细胞功能有关。确切的致病机制还需更多的心肌细胞病理学研究结果。

3.4 阿替利珠单抗相关心脏不良反应治疗与管理

目前, 免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的定义尚无统一标准, 国内外指南与共识重点关注 ICI 相关心肌炎和心包炎的治疗与管理, 其他心脏不良反应尚无较明确和全面的治疗与管理内容。美国国立综合癌症网络(NCCN)关于 ICI 相关毒性管理 2024 年更新版指南中^[54]对 ICI 相关心脏毒性的治疗管理建议: 依据是否有室性心律失常、心力衰竭、心源性休克等症或体征, 对患者进行病史、心电图、超

声心动图、心脏生物标记物、炎症生物标志物等检验检查并依据结果进行评估和分级, 对怀疑为心肌炎的患者, 需停药, 给予高剂量类固醇, 如甲泼尼龙 1 g/d, 持续 3~5 d, 如果反应稳定, 改用口服泼尼松 $[1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$, 后根据临床反应和生物标志物的改善在 6~12 周内缓慢减量, 如果类固醇在 24~48 h 内没有改善, 则可考虑添加阿巴西普、阿仑单抗、抗胸腺细胞球蛋白、英夫利西单抗(LVEF 降低患者应慎用)、静脉注射用免疫球蛋白、甲氨蝶呤、霉酚酸酯等, 合并肌炎的患者可选用阿巴西普与鲁索利替尼的联合治疗; 对怀疑为心包炎或心包积液的患者, 共识认为心肌炎是促发因素, 按照常规建议进行管理, 此外, 建议 G3 或 G4 级心脏不良反应的患者, 应永久停止免疫治疗。与次此建议相同, 我国 CSCO 关于 ICI 毒性管理指南中同样建议 G3 或 G4 级以上的心肌炎需永久停药, 并给予高剂量糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗和对症支持治疗^[55]。我国指南同样重点关注 ICI 相关心肌炎的治疗与管理, 明确需按照症状及临床检查检验结果进行分级管理: G1 级心肌炎需进一步完善检验检查, 并以此判断是否需要暂停 ICI 治疗, G2 级心肌炎则需立即停用 ICI, 同时使用糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗。秦叔逵等^[56]建议在患者对接受 ICI 治疗的患者在治疗前和治疗中的治疗管理提出以下建议: 在治疗前、首剂治疗后 7 d, 双周方案(第 2~9 周期)给药前或 3 周方案(第 2~6 周期)给药前及此后每个治疗周期给药前对患者进行心血管系统评估, 评估内容包括症状、体格检查、心电图、心脏标志物、血压监测、左心室功能监测等, 同时需要关注患者心血管疾病及自身免疫疾病、糖尿病等既往史。

本研究汇总病例中, 阿替利珠单抗相关心脏不良反应的治疗方案主要为停药和药物治疗, 药物治疗方案主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂、对症支持治疗, 对症支持主要包括利尿剂减轻心脏负荷、血管紧张素转换酶抑制剂改善心肌重构等, β 受体阻滞剂降低心率等。其中心肌炎的患者多未进行严重程度分级评估, 其他不良反应多参考心肌炎或心脏疾病的治疗经验进行治疗。综合以上指南, 本文对阿替利珠单抗相关心脏不良反应的治疗和管理提出以下建议: 治疗前和第 1 次给药后进行症状、体格检查、心电图、心脏标志物、超声心动图等监测, 尤其高龄、男性合并心脏基础疾病或高血压的

患者，若患者出现明显症状，建议复查监测指标，并依据结果进行严重程度分级评估，对 G2 级及以上的患者进行停药，并给予相应的治疗。心肌炎的患者若使用高剂量激素无明显好转或严重的患者，可联合使用免疫抑制剂，合并肌炎的患者可联合使用阿巴西普与鲁索利替尼。

综上所述，阿替利珠单抗引起心脏疾病在临床中较为罕见，临床表现多样，心肌炎较常见，以男性和老年人群为主，通常发生在用药早期，预后较差，死亡率高，需引起医务人员及患者的重视。对使用阿替利珠单抗的患者应在使用前和第一次给药后监测心功能相关指标，以尽早诊断心脏不良反应并及时给予相应治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] US. Food and Drug Administration. FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer [EB/OL]. (2019-03-08) [2025-04-04]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>.
- [2] Liu E, Guha A, Jia K, et al. Cardiogenic shock in a patient being treated with atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 114: 106-107.
- [3] Liu S Y, Huang W C, Yeh H I, et al. Sequential blockade of PD-1 and PD-L1 causes fulminant cardiotoxicity-from case report to mouse model validation [J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 580.
- [4] Guo C W, 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.
- [5] Gupta R, Zaid S, Sayed A, et al. Atezolizumab induced myocarditis on a background of cardiac amyloidosis [J]. *Am J Ther*, 2019, 26(6): e795-e797.
- [6] Thakolwiboon S, Karukote A, Wilms H. De novo myasthenia gravis induced by atezolizumab in a patient with urothelial carcinoma [J]. *Cureus*, 2019, 11(6): e5002.
- [7] Li J, Deng X B, Wang B R, et al. Fatal outcome of atezolizumab in a patient with immune-mediated pneumonitis, thrombocytopenia, and cardiac dysfunction: A case report [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(12): 607-611.
- [8] Essa A, Diab O, Munir A, et al. Transient asymptomatic sinus bradycardia and sinus pauses with bevacizumab: Case report and literature review [J]. *Cureus*, 2019, 11(11): e6177.
- [9] Sessums M, Yarrarapu S, Guru P K, et al. Atezolizumab-induced myositis and myocarditis in a patient with metastatic urothelial carcinoma [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(12): e236357.
- [10] Matas-García A, Milisenda J C, Selva-O'Callaghan A, et al. Emerging PD-1 and PD-1L inhibitors-associated myopathy with a characteristic histopathological pattern [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(2): 102455.
- [11] Sobol I, Chen C L, Mahmood S S, et al. Histopathologic characterization of myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(11): 1392-1396.
- [12] Oguri T, Sasada S, Seki S, et al. A case of hyperprogressive disease following atezolizumab therapy for pulmonary pleomorphic carcinoma with epidermal growth factor receptor mutation [J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 33: 101405.
- [13] Iwasaki S, Hidaka H, Uojima H, et al. A case of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis after initiation of atezolizumab plus bevacizumab therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14(4): 1233-1239.
- [14] Camastra G, Arcari L, Ciolina F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of transient myocardial dysfunction in a patient treated with checkpoint-targeted immunotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 389-391.
- [15] Benjamin L, Jean-Charles G, Laurence M, et al. Malignant pericardial effusion complicated by cardiac tamponade under atezolizumab [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2021, 9: 2050313X211036005.
- [16] Nakashima K, Demura Y, Sato M, et al. Successful re-administration of atezolizumab for a non-small-cell lung cancer patient after cardiac tamponade development as a manifestation of pseudo-progression induced by combination treatment with atezolizumab and cytotoxic chemotherapy [J]. *Intern Med*, 2021, 60(18): 3009-3013.
- [17] Chen G X, Zhang C L, Lan J Y, et al. Atezolizumab-associated encephalitis in metastatic breast cancer: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(3): 324.
- [18] Singhal S, Patel G, Singh R B, et al. Atezolizumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis and Takotsubo cardiomyopathy [J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(7): e250662.
- [19] 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.
- [20] Yamaguchi K, Ida M, Nakamori S, *et al.* Endomyocardial biopsy in a patient with myositis and a negative cardiovascular magnetic resonance during immune checkpoint therapies [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(9): e330.
- [21] Isawa T, Toi Y, Sugawara S, *et al.* Incidence, clinical characteristics, and predictors of cardiovascular immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Oncologist*, 2022, 27(5): e410-e419.
- [22] Yang Z, Sun J Q, Zhuang L, *et al.* Preliminary evaluation of atezolizumab plus bevacizumab as salvage treatment for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(5): 895-896.
- [23] Le Bras P, Plard L, Le Gouill C, *et al.* Transthyretin cardiac amyloidosis mimicking immune checkpoint-induced myocarditis in a patient treated with atezolizumab and bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma: A case report [J]. *Case Rep Oncol*, 2022, 15(3): 967-973.
- [24] Palacka P, Janega P, Polakova H, *et al.* Pericardial malignant infiltration as the cause of sudden death of a patient with metastatic urothelial carcinoma treated with atezolizumab [J]. *BMC Urol*, 2022, 22(1): 108.
- [25] Hassan M A, Batta Y, Afzal M A. A case of immune checkpoint inhibitor-induced probable myocarditis and treatment response [J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e39692.
- [26] Furuyama T, Asano S, Kondo I, *et al.* A case of intestinal fistula associated with small intestinal metastasis from small cell lung carcinoma [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2023, 50(13): 1543-1545.
- [27] Satake T, Shibuki T, Watanabe K, *et al.* Case report: Atezolizumab plus bevacizumab for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1234113.
- [28] Kumar P, Krishna P, Maidur R, *et al.* Durable complete response after discontinuation of atezolizumab-bevacizumab therapy in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: The first report [J]. *J Liver Cancer*, 2025, 25(1): 134-137.
- [29] Cobarro L, Valbuena-López S, Contreras C, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related stress cardiomyopathy: Differential diagnosis and key role of cardiac imaging [J]. *JACC Case Rep*, 2023, 16: 101881.
- [30] Shibuya R, Baba K, Furuta R, *et al.* Liver cancer with overlapping myasthenia gravis, myocarditis, seronegative autoimmune autonomic ganglionopathy, and myositis symptoms induced by atezolizumab [J]. *Intern Med*, 2024, 63(15): 2193-2198.
- [31] Mourad M, Al Mahmasani L, Abbas N, *et al.* Balancing anticancer therapy efficacy and safety in advanced hepatocellular carcinoma: A case report [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(6): 2712-2720.
- [32] Tokunaga T, Aoki M, Maruyama K, *et al.* Fulminant myocarditis during postoperative adjuvant chemotherapy for lung cancer with atezolizumab: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2024, 18(1): 162.
- [33] Fujita K, Ohashi Y, Nagasawa Y, *et al.* Immune-related adverse event-myocarditis with marked ST-segment elevation requiring differentiation from COVID-19-induced myocarditis: A case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2024, 8(8): ytae370.
- [34] Jamison K, Medepalli L C, Ye S. Isolated pericardial effusion without associated myocarditis in a small-cell lung cancer patient undergoing atezolizumab therapy [J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e60184.
- [35] Yamada K, Ida-Ichikawa M, Fujimoto N, *et al.* Takotsubo syndrome in a cancer patient treated with a combination of anti-cancer drugs including immune checkpoint inhibitors: A case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2024, 8(8): ytae355.
- [36] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 163-322.
- [37] Roche Diagnostics GmbH. 阿替利珠单抗注射液说明书 [EB/OL]. (2020-02-11) [2025-02-27]. https://assets.roche.com/f/249469/x/88b1a15832/atilizhudankangzhushuye_20250227.pdf.
- [38] Rubio-Infante N, Ramírez-Flores Y A, Castillo E C, *et al.* Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1739-1747.
- [39] Nielsen D L, Juhl C B, Nielsen O H, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(10): 1390-1399.
- [40] Li C H, Bhatti S A, Ying J. Immune checkpoint inhibitors-associated cardiotoxicity [J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1145.
- [41] 谢海静. 发生免疫检查点抑制剂相关心脏损害患者的临床特点分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [42] Jin C W, Qi J, Wang Q L, *et al.* Cardiotoxicity of lung cancer-related immunotherapy versus chemotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1158690.
- [43] Liu M B, Cheng X T, Ni R P, *et al.* Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A frequency network meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006860.

- [44] Agostinetto E, Eiger D, Lambertini M, *et al.* Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 76-91.
- [45] 樊剑, 周慈航, 周小丹, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏毒性及其防治研究进展 [J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(12): 1445-1450.
- [46] Varricchi G, Marone G, Mercurio V, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity: An emerging issue [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(11): 1327-1339.
- [47] Baban B, Liu J Y, Qin X, *et al.* Upregulation of programmed death-1 and its ligand in cardiac injury models: Interaction with GADD153 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124059.
- [48] Johnson D B, Balko J M, Compton M L, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [49] Lin Y K, Hsiao L C, Wu M Y, *et al.* PD-L1 and AKT overexpressing adipose-derived mesenchymal stem cells enhance myocardial protection by upregulating CD25+ T cells in acute myocardial infarction rat model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 134.
- [50] Seko Y, Yagita H, Okumura K, *et al.* Roles of programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligands pathway in the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3 [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(1): 158-167.
- [51] Grabie N, Lichtman A H, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5): 869-877.
- [52] Zhou Y W, Zhu Y J, Wang M N, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: Current understanding on its mechanism, diagnosis and management [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1350.
- [53] Martinez-Calle N, Rodriguez-Otero P, Villar S, *et al.* Anti-PD1 associated fulminant myocarditis after a single pembrolizumab dose: The role of occult pre-existing autoimmunity [J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): e318-e321.
- [54] National Comprehensive Cancer Network. Management of immunotherapy-related toxicities [EB/OL]. (2024-01). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- [55] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1-192.
- [56] 秦叔逵, 马军. 免疫治疗相关不良反应管理手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

[责任编辑 高源]