

超声心动图评估免疫检查点抑制剂对癌症患者心功能的影响

路蕊蕊, 邓又斌

【摘要】 近年来,免疫检查点抑制剂在恶性肿瘤患者中的应用日益增加,成为了极具潜力的提高癌症患者生存率的治疗手段。然而,免疫相关的心脏毒性已经被越来越多的报道所提及。超声作为一种无创、简便、实时的心脏检查工具,在监测心功能方面发挥着重要的价值。本文就目前超声心动图评估免疫检查点抑制剂相关心脏毒性方面的研究进行综述。

【关键词】 超声心动图;免疫检查点抑制剂;心脏毒性

【中图分类号】 R445.1;R730.5;R540.4 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)02-0283-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.02.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



近年来,随着癌症治疗的迅速发展,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)极大地提高了多种癌症患者的生存率。这些针对免疫检查点的单克隆抗体药物主要包括程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂、程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制剂。然而,免疫相关的心脏毒性已经被越来越多的报道所提及,严重影响了患者的预后。因此,早期检测出 ICIs 相关的心脏损伤尤为重要。本文就目前超声心动图评估 ICIs 相关心脏毒性的研究进展进行综述。

免疫检查点抑制剂心脏毒性及其机制

免疫检查点负责防止免疫系统攻击人体自身组织,许多肿瘤细胞利用这种抑制途径来避免免疫系统的杀伤。ICIs 是一种靶向并功能性阻断免疫检查点的单克隆抗体,从而阻止肿瘤细胞的免疫逃逸,然而由于自身反应性免疫细胞的过度激活,也会引起广泛的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),它可引起皮肤、胃肠道、内分泌、肝脏、肺部和心脏等多个器官毒性^[1]。尽管相关文献显示心脏不良事件发生率约为 1.1%,但其致死率较高,是影响患者预后的因素^[2-4]。然而,目前关于 irAEs 的发生机制尚未完全阐明,但多数学者认为 PD-L1 和 CTLA-4 通路具有心脏保护机制(特别是 T 细胞介导的炎症),而 ICIs 破坏了心脏的免疫耐受^[5]。此外,对 CTLA-4 和

PD-1 缺乏或基因敲除的小鼠研究表明,心肌炎、扩张性心肌病和心力衰竭在内的各种心脏疾病的风险增加^[6,7],这也在荷瘤小鼠临床前模型中得到验证^[8,9]。同时,越来越多的病例报告证实,组织学检查显示 ICIs 心脏毒性可引起心肌炎、心肌病、心肌纤维化和心力衰竭^[10]。这些研究都提示在使用 ICIs 进行抗肿瘤治疗时,应重视其潜在的心肌损伤作用。

大量的病例研究和药物警戒资料表明,免疫相关的心脏副作用主要影响心脏传导和心肌细胞功能,可导致心律失常、心肌炎、心包炎、心力衰竭和心脏骤停,其中最常见的是心肌炎和心律失常^[2,11]。同时,研究发现 ICIs 相关的心脏事件多发生在治疗早期阶段^[4,12]。然而,也有研究报道 ICIs 治疗可发生晚期心脏毒性,通常表现为非炎症性心衰、进行性动脉粥样硬化和高血压^[13-15]。随着免疫治疗越来越广泛的应用,研究发现在更大人群中,其真实发病率要高于先前的研究^[16]。在临床应用中,ICIs 多与其他药物联合治疗,尤其是与已知心脏毒性药物联合更有可能引起心脏毒性事件的概率增加^[17-20],这在 Lee 等^[20]的研究中得到证实,蒽环类药物联合 ICIs 治疗较单纯蒽环类药物治疗癌症治疗相关心功能不全事件发生风险明显增加。最近的研究报道,与未接受 ICIs 治疗的癌症患者相比,接受 ICIs 治疗的癌症患者动脉粥样硬化心血管事件的发生率增加,包括心肌梗死、缺血性中风等,这是由动脉粥样硬化的加速进展介导的^[21]。随着病例报道数量的增加,心脏免疫相关不良反应引起了肿瘤学家和心脏学家日益关注。

综上所述,对于免疫检查点抑制剂在癌症患者中的应用,应当密切关注其潜在的短期和长期的心脏毒性,尤其对于有高风险因素的患者。

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院超声影像科

作者简介: 路蕊蕊(1997-),女,河南洛阳人,硕士研究生,主要从事心血管超声诊断、研究工作。

通讯作者: 邓又斌, E-mail: ybdeng2007@hotmail.com

超声心动图对于免疫检查点抑制剂心脏毒性的监测价值

1. 超声心动图评估左室心脏毒性

超声心动图是评估心脏结构和功能的常规监测手段,可发现新发的室壁运动异常、Tako-Tsubo 心肌病、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)减低、心包积液等,尤其可在 ICIs 相关心脏损伤的晚期检测到^[22]。在黑色素瘤小鼠模型中发现,在 PD-1 抑制剂治疗期间,LVEF 出现下降趋势^[9]。这与肺癌小鼠临床前模型中发现一致,与未治疗组相比,PD-1 抑制剂治疗组 LVEF、左室短轴缩短率减低,左室舒张及收缩末期内径增加,提示 ICIs 对心功能的损伤,并且可通过超声心动图监测^[8]。然而,Escudier 等^[23]对 30 例出现 ICIs 心脏毒性反应的患者进行回顾性研究发现,仅 79% 病例出现左室收缩功能障碍,意味着 LVEF 保留的患者并不完全排除心脏损害,这与 Wu 等^[24]研究一致,认为 LVEF 较基线下降与心脏不良事件无关。此外,Xu 等^[25]发现在 ICIs 心肌炎患者中新发的室壁运动异常是主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)独立预测因子。常规参数可以发现心脏功能的明显异常,然而其对心脏毒性的监测缺乏敏感性和特异性。

超声心动图下左室整体长轴应变(global longitudinal strain, GLS)是早期发现癌症患者亚临床左室功能障碍的最佳参数,且与癌症治疗相关心功能不全的发展相关^[26]。2016 年欧洲心脏病学会对于肿瘤治疗所导致心脏毒性的诊治指南中指出,GLS 降低超过 15% 提示存在心脏毒性^[27]。Quagliariello 等^[28]发现与未治疗的小鼠相比,接受 CTLA-4 抑制剂治疗的小鼠左室短轴缩短率[未治疗组 vs. 治疗组:(61.2 ± 1.6)% vs. (50.4 ± 6.7)%; $P < 0.05$]和径向应变[未治疗组 vs. 治疗组:(35.1 ± 4.2)% vs. (19.1 ± 3.8)%; $P < 0.01$]显著降低。Michel 等^[9]对使用 PD-1 抑制剂治疗的荷瘤小鼠进行应变分析,尽管 GLS 并未显示出明显减低,但径向应变减低,应变分析显示心肌收缩功能弥漫性损伤。在大型多中心队列研究中,有学者发现在 ICIs 心肌炎患者中,GLS 由治疗前的(20.3 ± 2.6)%减低至(14.1 ± 2.8)%,但在未发生心肌炎的对照组患者中没有显著差异。在 LVEF 降低或保留的 ICIs 心肌炎病例中,GLS 都表现出降低趋势,且低 GLS 是 MACE 的强有力的预测因子^[29]。在心脏磁共振研究中同样发现心肌应变对心肌炎诊断的重要价值^[30]。然而目前尚不清楚在 ICIs 治疗中 GLS 是否在心肌炎发展之前就降低,以及 GLS 的早期降低是否具有预测价值。

既往研究表明,在 ICIs 治疗过程中,即使在未发

生明显心肌炎的情况下,也存在左室功能障碍的风险,且可以通过 GLS 进行早期监测。Xu 等^[31]研究发现,在中位随访 220 天内,接受 ICIs 治疗患者的 GLS 由基线水平的(18.6 ± 2.5)%减低至(17.3 ± 2.6)%,生存分析显示以 GLS 降低超过 15% 的标准评估 ICIs 相关亚临床心脏损伤的敏感性高于心脏毒性事件。此外,有研究者对使用 ICIs 治疗的黑色素瘤患者随访发现,GLS 与其他器官 irAE 的发生具有一定的相关性,提示发生其他器官 irAE 的人群存在亚临床心脏损伤^[32]。这与此前病例报道一致,当患者表现出其他 irAE 或症状不典型时,临床高度怀疑心脏受累,此时需要进行超声心动图筛查心包积液,心脏收缩功能以及室壁运动异常情况^[33,34]。同时,Tramura 等^[12]对使用 ICIs 治疗的患者长期监测发现 GLS 下降是发生最多的事件,而 LVEF 未观察到下降,提示亚临床心肌损伤。然而 GLS 减低的患者并没有发生需要额外药物治疗的心力衰竭,经过 2 年的 ICIs 治疗后也没有观察到迟发性心脏事件。然而由于样本量较少,还需要进一步的大规模前瞻性研究来验证这一结果的有效性。

2. 超声心动图评估右室心脏毒性

值得注意的是,在癌症治疗中,右室的心肌损伤和左室心肌损伤几乎同时检出^[35]。右室的心肌较左室薄,心肌纤维少,质量明显更小,与左室心肌相比,右室心肌可能对药物毒性作用的敏感性更高。常规评价右室功能的指标有三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)、面积变化分数(fractional area change, FAC)和右室内径大小,然而这些指标仅在余琳等^[31,36]的研究中发现 TAPSE 在治疗后明显减低[(治疗前(18.6 ± 5.7) mm, 治疗后(15.1 ± 3.4) mm, $P = 0.0001$)]。提示常规检测右室功能的指标对于发现早期心脏毒性的敏感性可能不高。

研究表明,右室整体纵向应变(right ventricular global longitudinal strain, RVGLS)和右室游离壁纵向应变(right ventricular free wall longitudinal strain, RVFWLS)是重复性、可行性和预后价值良好的评估右室功能的参数^[37]。并且在许多类型心血管疾病如心力衰竭、缺血性心脏病、肺动脉高压、浸润性疾病中有重要的治疗参考和预后预测价值^[38]。Pohl 等^[39]发现,患者在 ICIs 治疗期间 RVFWLS 显著受损,由治疗前的(25.5 ± 6.4)%减低至(22.4 ± 4.3)%,而在常规超声心动图参数 TAPSE、FAC、右室内径上没有明显变化。这与 Mylvaganam 等^[40]的发现一致,同时发现治疗过程中肺动脉与主动脉内径的比值明显增加,这在先前的研究中得到证实^[41],提示药物使用引起肺动脉扩张,可能会导致亚临床肺动脉高压甚至

右心衰竭。而余琳等^[36]对使用 ICI 的患者进行前瞻性研究发现,PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后患者常出现右室收缩功能下降,且下降多在治疗后的 21~42 d 出现,RVGLS 由治疗前的 $(18.4 \pm 4.7)\%$ 减低至 $(15.8 \pm 3.3)\%$,提示免疫治疗过程中心肌的弥漫性损伤。虽然治疗前后 RVFWLS 均在正常范围内,但预测的患者死亡率均较未减小者有升高趋势,且联合终点事件累计生存函数分析提示患者的远期预后可能受 RVFWLS 减小的影响。此外,Xu 等^[31]对 ICI 治疗患者的长期随访研究中发现,RVGLS 由基线水平的 $(18.4 \pm 4.6)\%$ 减低至 $(15.0 \pm 3.8)\%$ 。同样也在心脏磁共振研究中发现^[42],ICI 治疗组右室整体以及游离壁和间隔纵向应变明显减低。这提示 ICI 心脏毒性可能影响右室的收缩功能。

上述研究均表明右室应变可作为早期无创监测 ICI 致右室亚临床心脏毒性的敏感指标,但是研究多集中在治疗早期,对于应变减低能否预测后续心血管不良事件的发生尚无统一论,还有待进一步探索。

总结和展望

现代肿瘤免疫治疗极大地延长了癌症患者的预期寿命,然而,肿瘤治疗的短期和长期副作用仍然是影响患者长期预后的重要因素,及时进行影像学检查对监测 irAEs 至关重要^[43]。在 ICI 治疗可能引起心脏毒性的背景下,早期发现亚临床心脏毒性,从而讨论癌症治疗方案的修改或启动心脏保护治疗,对于避免发生潜在的致命结果至关重要。超声心动图作为一种无创的评价心脏结构和功能的工具,尤其是斑点追踪超声心动图测量左室和右室整体应变指标可更准确、敏感地量化心脏结构和功能,早期发现亚临床心脏功能损害,或可改善这部分患者的远期预后。因此超声心动图有望成为检测并预测 ICI 心脏毒性的新手段,在早期发现心脏结构及功能异常方面具有较高的应用价值。

目前,应用超声心动图评估 ICI 心脏毒性方面的研究尚处于初级阶段,未明确使用 ICI 药物后超声参数降低的截断值和敏感性,且多数研究的观察周期较短,未来还需要进行更长周期更大样本的研究,并结合临床指标及其他影像学指标对心脏毒性进行综合评估,以探寻具有高敏感性和高特异性的预测指标,从而为 ICI 使用过程中不良反应的监测提供参考。相信随着超声心动图技术的不断发展和完善,其在监测 ICI 治疗过程中的心脏功能方面具有更广阔的应用前景。

参考文献:

[1] Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy

and immune-related adverse events; a review[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 93-101.

- [2] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447-e458.
- [3] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [4] 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.
- [5] Baik AH, Oluwale OO, Johnson DB, et al. Mechanisms of cardiovascular toxicities associated with immunotherapies [J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1780-1801.
- [6] Wang J, Okazaki IM, Yoshida T, et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(6): 443-452.
- [7] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice [J]. *Science*, 2001, 291(5502): 319-322.
- [8] Chen Y, Liu Y, Xiong X, et al. PD-1 inhibitor causes pathological injury to multiple organs in a Lewis lung cancer mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108551.
- [9] Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(4): 316-329.
- [10] Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 50.
- [11] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [12] Tamura Y, Tamura Y, Yamada K, et al. Routine assessment of cardiotoxicity in patients undergoing long-term immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Heart Vessels*, 2022, 37(11): 1859-1865.
- [13] Faubry C, Faure M, Toubanc AC, et al. A prospective study to detect immune checkpoint inhibitors associated with myocarditis among patients treated for lung cancer [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 878211.
- [14] Okauchi S, Sasatani Y, Yamada H, et al. Late-onset pulmonary and cardiac toxicities in a patient treated with immune checkpoint inhibitor monotherapy [J]. *Klin Onkol*, 2022, 35(2): 150-154.
- [15] Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000261.
- [16] DSouza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16): 1621-1631.
- [17] Rahouma M, Karim NA, Baudo M, et al. Cardiotoxicity with immune system targeting drugs: a meta-analysis of anti-PD/PD-L1 immunotherapy randomized clinical trials [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(8): 725-735.

- [18] Hu J, Tian R, Ma Y, et al. Risk of cardiac adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 645245.
- [19] Kalinich M, Murphy W, Wongvibulsin S, et al. Prediction of severe immune-related adverse events requiring hospital admission in patients on immune checkpoint inhibitors: study of a population level insurance claims database from the USA[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e001935.
- [20] Lee SH, Cho I, You SC, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients treated with a combination of an immune checkpoint inhibitor and doxorubicin[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2320.
- [21] 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.
- [22] Celutkienė J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1504-1524.
- [23] 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.
- [24] Wu S, Bai H, Zhang L, et al. Cardiovascular adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: A real world study from 2018 to 2022[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 969942.
- [25] Xu Y, Song Y, Liu X, et al. Prediction of major adverse cardiac events is the first critical task in the management of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(9): 902-905.
- [26] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(10): 1063-1093.
- [27] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [28] QuagliarIELlo V, Passariello M, Rea D, et al. Evidences of CTLA-4 and PD-1 blocking agents-induced cardiotoxicity in cellular and preclinical models[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(4): 179.
- [29] Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(5): 467-478.
- [30] 李浩杰, 夏黎明. CMR 在急性心肌炎的研究进展[J]. *放射学实践*, 2020, 35(7): 923-927.
- [31] Xu A, Yuan M, Zhan X, et al. Early detection of immune checkpoint inhibitor-related subclinical cardiotoxicity: A pilot study by using speckle tracking imaging and three-dimensional echocardiography[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1087287.
- [32] Mincu RI, Pohl J, Mroczek S, et al. Left ventricular global longitudinal strain reduction in patients with melanoma and extra-cardiac immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(Supplement_2).
- [33] 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.
- [34] Chahine J, Collier P, Maroo A, et al. Myocardial and pericardial toxicity associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients[J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(2): 191-199.
- [35] Keramida K, Farmakis D. Right ventricular involvement in cancer therapy-related cardiotoxicity: The emerging role of strain echocardiography[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5): 1189-1193.
- [36] 余琳, 许爱青, 胡海龙, 等. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂对右心室功能的影响[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(2): 152-158.
- [37] Lu KJ, Chen JX, Profitis K, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography[J]. *Echocardiography*, 2015, 32(6): 966-974.
- [38] Ayach B, Fine NM, Rudski LG. Right ventricular strain: Measurement and clinical application[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(5): 486-492.
- [39] Pohl J, Totzeck M, Mincu RI, et al. Right ventricular and atrial strain in patients with advanced melanoma undergoing immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5): 3533-3542.
- [40] Mylvaganam R, Avery R, Goldberg I, et al. Adverse effects of immune checkpoint inhibitor therapies on right ventricular function and pulmonary arterial dilatation[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(1): 2045894021992236.
- [41] Fournel L, Boudou-Rouquette P, Prieto M, et al. Nivolumab increases pulmonary artery pressure in patients treated for non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(4): 497-505.
- [42] Mirza J, Sunder SS, Karthikeyan B, et al. Echocardiographic and cardiac MRI comparison of longitudinal strain and strain rate in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(8): 1332.
- [43] 刘晓雯, 龚静山, 彭永佳, 等. 免疫检查点抑制剂相关不良反应影像评估[J]. *放射学实践*, 2023, 38(7): 952-956.

(收稿日期: 2023-05-05 修回日期: 2023-08-02)