



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.002

· 综述与讲座 ·

免疫检查点抑制剂相关非心肌炎心脏毒性的诊疗进展

张晶 秦晓涵 都乐 覃钰涵 庄俊玲 张力 方理刚 郭潇潇

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用是恶性肿瘤免疫治疗领域的重大进展,此类药物通过阻断肿瘤细胞的免疫逃逸,恢复机体T淋巴细胞的抗肿瘤活性而显著提高晚期恶性肿瘤患者的生存率。由于ICIs作用的非特异性,其抗肿瘤的同时可能会引发广泛的免疫相关不良事件(irAEs)。ICIs相关心脏irAEs发生率虽低,但病情进展迅速,死亡率极高。除心肌炎外,急性冠脉综合征、心律失常、心包疾病和应激性心肌病等其他心脏irAEs也可能危及患者生命。近期有研究表明联合应用ICIs和化疗或靶向治疗的肿瘤患者可能更易发生非心肌炎的心脏毒性事件,临床医生对此应高度重视。本文就近年来ICIs相关非心肌炎心脏毒性的发病机制及诊治等研究进展作一综述。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 心脏毒性; 心肌梗死; 心律失常

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

免疫检查点抑制剂(ICIs)的临床应用是恶性肿瘤免疫治疗领域的重大进展,此类药物显著提高了黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、肾细胞癌等多种晚期恶性肿瘤患者的生存率^[1]。免疫检查点是指T淋巴细胞表达的多种抑制性受体,主要包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和程序性死亡受体(PD)-1。机体通过免疫检查点抑制T淋巴细胞过度活化,阻断异常的自身免疫反应。肿瘤细胞通过表达PD-配体1(PD-L1)与PD-1结合,或通过抗原呈递细胞与CTLA-4结合,抑制T淋巴细胞活化,实现免疫逃逸^[1]。ICIs则可阻断免疫检查点与其配体结合,阻断负向调控信号通路,恢复T淋巴细胞的功能活性,增强机体对肿瘤细胞的免疫杀伤作用^[1]。然而,由于ICIs作用的非特异性,其抗肿瘤的同时可能会引发不同程度的免疫相关不良事件(irAEs),全身组织器官均可受累^[2]。

早期对WHO药物安全监察数据库的回顾性统计分析认为ICIs相关心脏irAEs的发生率较低(0.06%~3.80%),主要包括各类心律失常、心力衰竭、心肌

梗死、心源性猝死/休克、心肌炎和心包疾病等^[3]。近期一项纳入48项随机对照研究(29 592例患者)的Meta分析证实ICIs应用显著增加多种心血管irAEs的发生风险,包括心肌炎(*Peto OR* = 4.42, 95% *CI* 1.56 ~ 12.5)、高脂血症(*Peto OR* = 3.68, 95% *CI* 1.89 ~ 7.19)、心包疾病(*Peto OR* = 2.16, 95% *CI* 1.42 ~ 3.29)、心力衰竭(*Peto OR* = 1.98, 95% *CI* 1.36 ~ 2.88)和心肌梗死(*Peto OR* = 1.51, 95% *CI* 1.01 ~ 2.26),结果发现高脂血症的发生率最高(19.3/1 000),心力衰竭、心包疾病和心肌梗死的发生率相似(7.4 ~ 8.7/1 000),心肌炎的发生率最低(3.2/1 000)^[4]。ICIs相关心肌炎被认为是最危险的心脏irAEs,其暴发型病情进展尤为迅速,死亡率极高,最易引起临床医生关注^[5]。随着ICIs的广泛应用,ICIs相关心肌炎诊治报道逐年增加,临床医生对心肌炎的认识和处理也愈加成熟。急性冠脉综合征(ACS)、心律失常、心包疾病等其他心脏irAEs可能较急性心肌炎更常见,严重时也可危及生命,但由于与ICIs应用的因果关系不易明确等原因未得到足够重视。此外,尽管ICIs引起的大部分心功能障碍都继发于心肌炎,但临床也可见非炎症性的左心室功能障碍,如应激性心肌病。截至2022年底,已有10余种ICIs药物在我国上市,药物适应证持续增多,用药患者规模也愈加庞大,预计ICIs相关非心肌炎心脏毒性的发病率也会随之增加。近期有研究发现362例联合应用PD-1抑制剂和化疗的患者中有3例出现心脏毒性,分别为心室颤动(简称室颤)、充血性心力衰竭和心源

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-JB-007);国家自然科学基金资助项目(82170397);中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-PUMCH-A-182, 2022-PUMCH-B-098);中央高校基本科研业务费资助项目(3332022112)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院心内科(张晶、秦晓涵、都乐、覃钰涵、方理刚、郭潇潇),血液内科(庄俊玲),呼吸与危重症医学科(张力)

通讯作者:郭潇潇, E-mail: xiaoxiaoguopumch@163.com

性猝死, 235 例联合应用 PD-1 抑制剂和靶向治疗(干扰素-G 或酪氨酸激酶抑制剂)的患者中有 4 例出现心脏毒性, 其中 3 例分别为心包疾病、心房颤动(简称房颤)和房室传导阻滞, 研究者推测联合应用 ICI 和化疗或靶向治疗的肿瘤患者可能更易发生非心肌炎的心脏毒性事件, 临床医生对此应高度重视且充分认识^[6]。因此, 本文就近年来 ICI 相关非心肌炎心脏毒性的发病机制及临床诊治等研究进展作一综述。

一、ICIs 相关 ACS

早期一项纳入 22 项临床试验的 Meta 分析结果表明, 应用 PD-1 和 PD-L1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者 ICI 相关心肌梗死的发生率约为 1%^[7]。近期一项汇总分析了 107 项基于 ICI 治疗临床试验的回顾性研究发现, ACS 约占 ICI 相关心脏毒性的 20%^[6]。越来越多的证据表明 ICI 可显著增加肿瘤患者 ACS 的发生风险。一项纳入 5 684 例肿瘤患者(2 842 例应用 ICI, 2 842 例对照)的单中心研究应用单变量 Cox 比例风险模型分析发现, 应用 ICI 治疗后动脉粥样硬化性心脑血管 irAEs(心肌梗死、冠状动脉血运重建、缺血性卒中)的发生风险增加近 4 倍($HR = 4.7, 95\% CI 3.5 \sim 6.2$), 用药 2 年后心肌梗死的发生率也显著增加($HR = 4.84, 95\% CI 2.76 \sim 8.09$)^[8]。相关的病例报道并不少见, 如美国学者报道了一例骨巨细胞瘤患者应用 ICI 后左冠状动脉回旋支在 2 个月内由通畅迅速进展为严重狭窄^[9]。

ICIs 相关 ACS 的发生机制尚不明确, 目前有几种可能的理论: (1) ICI 相关炎症影响冠状动脉粥样斑块的稳定性。肿瘤患者体内存在慢性炎症的微环境, ICI 激活的免疫细胞在机体慢性炎症环境中进一步被活化, 通过细胞毒性作用诱发后续更严重的炎症级联反应^[10-11]。炎症与动脉粥样硬化及斑块破裂加速有关^[12], 炎症激活引发斑块纤维帽破裂, 急性冠状动脉血栓形成, 进一步导致急性心肌梗死的发生。(2) 血脂异常。PD-1 缺陷髓系祖细胞可见脂质(主要是胆固醇)合成和摄取的相关基因上调, 胆固醇代谢基因下调, 最终导致细胞内胆固醇水平升高, 低密度脂蛋白受体和 PD-1 基因敲除小鼠也出现迅速加重的高胆固醇血症^[13-14]。一项纳入 63 项随机对照试验的 Meta 分析结果表明, 血脂异常是最常见的 ICI 相关心血管不良事件, 血脂异常进一步加速动脉粥样硬化斑块进展^[4]。(3) 冠状动脉痉挛。其发生机制尚不清楚, 可能与全身炎症反应综合征有关^[15]。

ICIs 相关 ACS 的中位发病时间约为用药后 3 周, 患者多为中老年男性, 约 70% 为非 ST 段抬高型心肌

梗死, 也可见 ST 段抬高型心肌梗死和血管痉挛型心绞痛^[6, 16]。患者主要表现为胸痛和呼吸困难, 少数无任何临床症状, 仅有肌钙蛋白升高^[17]。心电图(ECG)动态改变, 可见多个导联 ST 段压低或抬高、T 波倒置和(或)病理性 Q 波形成^[16], 超声心动图(ECHO)和心脏增强磁共振(CMR)有新发室壁运动异常。实验室检查可见心脏损伤标志物肌钙蛋白伴或不伴肌酸激酶、肌酸激酶同工酶升高, 有时有脑钠肽(BNP)/N 末端 BNP 前体(NT-proBNP)升高。冠状动脉造影见冠状动脉明显狭窄或闭塞是诊断的金标准, 血管痉挛造成的心绞痛冠状动脉造影结果可正常或仅为轻度异常。

ICIs 相关 ACS 患者的临床表现和初步检查结果有时很难与 ICI 相关心肌炎鉴别, 此时需尽快行冠状动脉造影检查。如证实为冠状动脉严重狭窄导致的 ACS, 且术后出血风险不高, 应给予双联抗血小板、血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂和他汀类药物治疗。有研究者在 40 例接受 ICI 治疗的黑色素瘤患者中发现, 他汀类药物可延缓动脉粥样硬化斑块进展, 但暂不明确强化降脂治疗是否可降低此类 ACS 的发生风险^[8]。血管痉挛型心绞痛可给予钙离子拮抗剂和硝酸盐类药物^[18]。

二、ICIs 相关心律失常

心律失常是较常见的 ICI 心脏毒性反应, 主要包括房性早搏/房性心动过速、心房扑动(简称房扑)/房颤、室性心动过速(简称室速)/室颤和不同程度的房室传导阻滞, 其中以房性心律失常最为多见。房性心律失常通常与患者的心脏外情况有关, 如年龄较大、低氧、感染、肺部病变或 ICI 相关的内分泌异常, 室性心律失常和房室传导阻滞相对发生率较低, 患者大多伴发心肌病变尤其是心肌炎, 预后更差, 其中完全性房室传导阻滞和室速/室颤最为致命^[19]。一项回顾性研究汇总分析了 2015 ~ 2019 年美国 and 加拿大国家癌症研究所赞助的基于 ICI 癌症治疗的临床试验, 发现纳入的 6 925 例患者中有 40 例出现了心脏 irAEs, 其中 2 例为房颤/房扑(5%), 1 例为室速/室颤(3%), 3 例为房室传导阻滞(8%)^[6], 以上 6 例 ICI 相关心律失常均未发现心肌炎的证据。

ICIs 相关心律失常的发生机制尚不清楚, 目前认为心脏或全身炎症可能是其发生的主要原因^[12], 另有研究发现心脏传导异常的肿瘤患者窦房结和房室结组织病理见淋巴细胞浸润, 表明 T 淋巴细胞也可直接作用于传导系统导致心律失常^[20]。心律失常可合并其他器官组织的 irAEs 发生, 也可单独存在, 临床上若患者出现心悸、头晕、黑矇或意识丧失, 应尽快行 12 导联

ECG 或动态心电图监测以明确诊断。有回顾性研究发现晚期黑色素瘤患者应用伊匹单抗联合纳武单抗治疗后 QT 间期离散度显著增大 ($P < 0.0001$), 表明应用 ICI 联合疗法的患者室性心律失常易感性增加^[21]。

心律失常一旦发生, 应积极寻找潜在的病因并予以纠正, 同时开始抗心律失常治疗。房性心律失常如引起血流动力学异常, 应尽快行电复律, 如无血流动力学异常, 可考虑使用药物或择期射频消融术等方法控制心室率或恢复窦性心律^[12]。室性心律失常和新发严重的心脏传导阻滞(二度或三度房室传导阻滞)均应立即停用 ICI, 室性心律失常伴血流动力学异常应急诊电复律, 同时考虑加用抗心律失常药物(如胺碘酮、利多卡因等)治疗, 严重房室传导阻滞应尽早植入临时心脏起搏器, 后续评估是否具备植入永久性心脏起搏器的指征^[12]。若心律失常同时合并心肌炎症, 可考虑加用免疫抑制治疗。

三、ICIs 相关心包疾病

心包疾病也是较常见的 ICI 相关心血管 irAEs, 主要为心包炎, 多数表现为心包积液, 积液短期快速增长可引起心包填塞^[6,22]。大部分心包疾病(71%, 5/7 例)发生于接受 PD-1 抑制剂治疗的肺癌患者, 其发生的确切机制尚不清楚, 与心肌炎相似, ICI 激活的细胞毒性 T 淋巴细胞诱导心包炎症可能是疾病发生的起始因素^[23]。ICI 相关心包疾病中位发病时间为首次用药后 30 天, 病死率约为 21.1%^[3]。心包炎可单独出现, 伴典型的心包疼痛(刺痛、坐位和前倾位疼痛减轻), 也可合并心肌受累。ECHO 可见心包积液, ECG 表现为 PR 段压低、广泛鞍形 ST 段抬高、QRS 波低电压和 T 波倒置, 若合并心肌受累可见血清肌钙蛋白升高, 炎症指标(C 反应蛋白、红细胞沉降率、白细胞计数)升高和 CMR 见心包炎症也可支持心包炎的诊断^[12,24]。

急性心包炎患者可应用抗炎药物治疗, 如大剂量阿司匹林或非甾体类抗炎药, 同时合用秋水仙碱以防复发^[25-26]。大量心包积液造成血流动力学异常时, 应行急诊心包穿刺引流术, 同时开始糖皮质激素(1~2 mg/kg)治疗, 疗效不佳可应用大剂量糖皮质激素(甲泼尼龙每天 1 g 共 3 天), 并考虑加用英夫利单抗等其他免疫抑制剂^[27-28]。

四、ICIs 相关应激性心肌病

ICIs 相关应激性心肌病是 ICI 治疗后的一种急性左心室功能障碍, 又称 Takotsubo 综合征, 目前仅有个案报道, 在 ICI 相关心脏毒性病例报道中约占 14%^[29], 更易发生于 ICI 联合治疗(6/11 例)和 PD-1/PD-L1

抑制剂治疗后(4/11 例)^[16]。其发生机制尚不明确, 与心肌/心包炎不同, ICI 相关应激性心肌病缺乏活动性心脏炎症的证据, 高水平儿茶酚胺导致的压力应激可能是其心室功能障碍的诱发因素^[12]。ICI 可能直接作用于心肌或冠状动脉导致急性冠状动脉痉挛, 抑或通过肾上腺或心脏节后交感神经短时间释放大剂量儿茶酚胺, 间接导致心肌损伤^[12]。患者出现持续胸闷、胸痛, 严重者表现为急性心力衰竭, 静息憋喘不能平卧, 甚至出现心源性休克。急性期心电图可见多导联 ST 段抬高或压低, T 波倒置, QT 间期延长; 肌钙蛋白正常或轻度升高, 与心功能障碍严重程度不符, BNP/NT-proBNP 水平常明显升高。典型的 ECHO 示可逆的局部室壁运动异常, 以左心室中段及心尖部最为常见, 左心室收缩时呈“捕鱼菱形”。ICI 相关应激性心肌病的诊断为排除性, 冠状动脉成像和冠状动脉造影未见阻塞可与 ACS 相鉴别, ECHO 如有典型表现、CMR 未见延迟强化和心内膜活检未见炎症细胞浸润可与急性心肌炎相鉴别。

治疗以对症支持为主, 停用 ICI 后根据血流动力学参数应用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂, 病情严重出现急性心力衰竭的患者应同时进行心力衰竭的管理和血流动力学支持治疗, 必要时尝试主动脉内球囊反搏或体外膜肺氧合支持治疗。

五、总结

ICIs 的应用给肿瘤科医师和患者带来了新的希望, 但越来越多的证据表明 ICI 也可引发广泛的心血管不良反应。除心肌炎外, ACS、各种心律失常、心包疾病和应激性心肌病等 irAEs 的发生率虽低, 但疾病进展快、病情变化迅速也可导致较高的致死率, 临床医生应提高认识与警惕。目前 ICI 相关非心肌炎心脏毒性多为病例报道, 缺乏系统性高质量的研究, 因此未来需开展更多针对 ICI 相关非心肌炎心脏毒性的高质量基础和临床研究, 明确其流行病学数据, 揭示潜在的病理生理机制, 同时为优化监测及治疗方案提供更多证据, 更好地改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17):1974-1982.
- [2] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):158-168.
- [3] 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.
- [4] Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2021, 42(48):4964-4977.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.003

· 综述与讲座 ·

免疫检查点抑制剂相关风湿性不良反应的诊疗进展

郭雪美 周佳鑫 张文

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)目前已广泛应用于肿瘤的临床治疗,此类药物在改善肿瘤患者生存的同时,其不良反应也逐渐引起了临床医生的关注。免疫治疗相关不良反应(irAEs)可累及全身多个系统,其中部分不良反应可能会严重影响患者预后乃至危及生命。因此早期识别并正确处理irAEs对改善患者的临床预后至关重要。本文主要关注近年来ICIs相关风湿性不良反应的相关进展和临床诊疗,重点讨论炎性关节炎、风湿性多肌痛和肌炎及基础有风湿性疾病的患者,以提高临床医生对其认识。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 关节炎; 风湿性多肌痛; 肌炎

【中图分类号】 R593.9 **【文献标识码】** A

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室(郭雪美、周佳鑫、张文);北部战区总医院风湿免疫科(郭雪美)

通讯作者:周佳鑫,E-mail:pumczhou@sina.com

- [5] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [6] 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.
- [7] Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(Suppl 1): S8-S20.
- [8] 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.
- [9] Kwan JM, Cheng R, Feldman LE. Hepatotoxicity and Recurrent NSTEMI While on Pembrolizumab for Metastatic Giant Cell Bone Tumor[J]. Am J Med Sci, 2019, 357(4): 343-347.
- [10] Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Prog Tumor Res, 2015, 42: 55-66.
- [11] Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 738.
- [12] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): e447-e458.
- [13] Strauss L, Mahmoud MA, Weaver JD, et al. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity[J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): eaay1863.
- [14] Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, et al. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93280.
- [15] Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, et al. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI)-systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab[J]. Arch Med Sci Atheroscler Dis, 2017, 2: e100-e102.
- [16] Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 10948.
- [17] Tomita Y, Sueti D, Kakiuchi Y, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody[J]. Ann Oncol, 2017, 28(11): 2893-2895.
- [18] Otsu K, Tajiri K, Sakai S, et al. Vasospastic angina following immune checkpoint blockade[J]. Eur Heart J, 2020, 41(17): 1702.
- [19] 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): 627-632.
- [20] 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.
- [21] Pohl J, Mincu RI, Mroczek SM, et al. ECG Changes in Melanoma Patients Undergoing Cancer Therapy-Data From the ECO Registry[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2060.
- [22] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(5): 854-868.
- [23] Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(10): 1461-1475.
- [24] Zito C, Manganaro R, Ciappina G, et al. Cardiotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: What a Cardio-Oncology Team Should Know and Do[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5403.
- [25] Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(12): 156.
- [26] Inno A, Maurea N, Metro G, et al. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(10): 3041-3053.
- [27] Moriyama S, Fukata M, Tatsumoto R, et al. Refractory constrictive pericarditis caused by an immune checkpoint inhibitor properly managed with infliximab: a case report[J]. Eur Heart J Case Rep, 2021, 5(1): ytab002.
- [28] Khan AM, Munir A, Thalody V, et al. Cardiac tamponade in a patient with stage IV lung adenocarcinoma treated with pembrolizumab[J]. Immunotherapy, 2019, 11(18): 1533-1540.
- [29] 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.

(收稿日期:2023-01-13)

(本文编辑:周三凤)