

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制

董爽, 胡胜, 欧武陵, 蔡茜

引用本文:

董爽, 胡胜, 欧武陵, 等. 免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11): 858-863.

DONG Shuang, HU Sheng, OU Wuling, et al. Cardiotoxicity and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(11): 858-863.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.1397>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1026-1030 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 604-608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027-1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

抗肿瘤药物相关性心血管疾病的发生机制研究进展

Pathogenesis of Anti-cancer Drugs-induced Cardiovascular Diseases: The State-of-the-art

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 837-840 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0422>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.1397

• 肿瘤心脏病学专题 •

免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制

董爽, 胡胜, 欧武陵, 蔡茜

Cardiotoxicity and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors

DONG Shuang, HU Sheng, OU Wuling, CAI Qian

*The First Ward of Thoracic Oncology Department, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430000, China**Corresponding Author: CAI Qian, E-mail: 313404808@qq.com*

Abstract: The development of immune checkpoint inhibitors (ICI) has revolutionized cancer treatment. ICI stimulates the immune system to recognize and destroys cancer cells via immune checkpoint proteins. However, these drugs can also induce immune-related adverse events (irAE) in off-target organs, such as the heart. The most common manifestation of heart damage is myocarditis, and these rear off-target effects can be life-threatening. Existing data indicate that ICI induces miss-target effects through several mechanisms, including direct binding to surface proteins expressed in normal tissues, activation of T cells that cross-react with miss-target tissues, production of autoantibodies and pro-inflammatory cytokines. A better understanding of the adverse effects of cancer immunotherapy and its underlying mechanisms will help to develop biomarkers to identify at-risk patients and prevent these irAEs.

Key words: Immunotherapy; Side effect; Cardiotoxicity

摘要: 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的发展, 推动了癌症治疗的革命性变化。ICI通过细胞免疫表面检查点 (immune checkpoint) 蛋白刺激免疫系统识别和破坏癌细胞。然而, 使用ICI还可能在靶外器官 (如心脏) 中诱导免疫相关的不良事件 (immune-related adverse events, irAE)。心脏损害的最常见表现是心肌炎, 尽管罕见, 但这些脱靶效应却可能危及生命。现有数据表明, ICI通过几种机制诱导其脱靶效应, 包括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。更好地了解癌症免疫治疗的不利影响及其潜在机制, 将有助于开发生物标志, 以识别有风险的患者和预防这些irAE的方法。

关键词: 免疫治疗; 不良反应; 心脏毒性

中图分类号: R730.51

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

来自小鼠和人类的研究发现, 免疫系统在抗肿瘤生物学中发挥作用。T细胞活化过程需要三个信号: 第一个涉及T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 调节的识别特定肽抗原, 由抗原呈递细胞 (antigen presenting cells, APC) 呈递主要组织相容复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 分子, 例如树突细胞 (dendritic cell, DC)。该过程启动T细胞内的第二个信号转导级联, 由来自T细胞表面上共刺激或共抑制分子的信号调节。第三个信号是来自微环境中的细胞因子和其他分

子, 改善抗原引发的效应功能T细胞, 通过促进其分化成不同的T细胞亚群, 例如T辅助细胞1 (helper T cell, T_H1) 细胞、 T_H2 细胞和调节性T (regulatory T cells, T_{reg}) 细胞。PI3K和AKT的信号转导促进T细胞增殖、细胞代谢和存活因子的表达, 如核因子- κ B激酶- α 抑制剂 (I κ B激酶) 和糖原合酶激酶3, 而PI3K的负调节通过共抑制分子如免疫检查点分子、程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 和细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (CTLA4) 的作用, 导致T细胞失活。

癌症免疫监视的概念已演变为癌症免疫编辑, 涉及三个阶段。第一阶段是消除阶段, 与原始免疫监视理论一致, 在临床上出现明显肿瘤之前, 免疫系统检测并消除转化的肿瘤细胞。第二阶段是平衡, 在消除阶段中存活的肿瘤细胞, 继续受到免疫系统的监视, 并且在选择的压力下, 导致低免疫原性的肿瘤细胞继续增殖。第三阶段

收稿日期: 2018-09-25; 修回日期: 2018-10-26

作者单位: 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院胸部肿瘤内科一病区

通信作者: 蔡茜, E-mail: 313404808@qq.com

作者简介: 董爽 (1986-), 女, 硕士, 医师, 主要从事恶性肿瘤的化疗、靶向治疗、免疫治疗及姑息治疗的研究

是逃逸,即肿瘤细胞变化的过程,如肿瘤抗原的丧失导致免疫系统对肿瘤细胞的识别减少,或者通过肿瘤微环境的免疫抑制性免疫检查点分子的激活,如CTLA4和程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)。

PD-1表达于激活的效应T细胞、调节性T细胞、B细胞、单核细胞、未成熟的朗格汉斯细胞和天然杀伤T细胞表面。与其配体表达的跨膜蛋白PD-1配体1(PD-L1)和PD-L2相互作用。PD-1不由静息T细胞表达,但可在T细胞活化的数小时内检测到。

CTLA4是由T细胞独特表达的另一种共抑制分子,存在于细胞内囊泡中,在TCR抗原驱动的参与下被转运至T细胞表面。CTLA4与CD28竞争性结合CD80或CD86,降低CD28共刺激反应的强度和随后的T细胞活化。CTLA4还可抑制效应T细胞功能,包括T细胞增殖和细胞因子产生,并促进免疫抑制性 T_{reg} 细胞分化。因此,通过靶向T细胞的活化和效应功能,CTLA4和PD-1协同诱导宿主细胞发挥自身防御功能。

1 免疫检查点与抗肿瘤免疫的关系

1.1 免疫检查点在抗肿瘤免疫中的作用

越来越多的证据表明,PD-1和CTLA4通路在抗肿瘤免疫中起重要作用,使肿瘤能够逃避免疫系统的检测和破坏。首先,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL),包括肿瘤抗原特异的 $CD8^+$ T细胞,表达高水平的PD-1,可能是慢性抗原刺激的结果^[1]。这些T细胞表达与功能衰竭状态相关的标志物,表现为效应功能受损,例如细胞因子产生减少。此外,肿瘤微环境中的其他细胞,如肿瘤浸润性树突状细胞、肿瘤引流DC、巨噬细胞和成纤维细胞也表现出PD-L1的表达增加,并且可以下调抗肿瘤T细胞免疫应答。

同样,CTLA4通路在抗肿瘤免疫中也起关键作用。在肝细胞癌患者中,CTLA4表达促进 $CD14^+$ DC的扩增,通过IL-10和吲哚2,3-双加氧酶通路抑制T细胞增殖和减少T细胞细胞因子的产生^[2]。在膀胱癌患者的研究中,ipilimumab抗CTLA4治疗增加了循环效应 $CD4^+$ T细胞的数目,促进肿瘤来源的诱导型T细胞共刺激分子(inducible T cell costimulatory, ICOS)表达,产生 $IFN\gamma$ ^[3]。

1.2 免疫检查点抑制剂

目前,与几种癌症(包括黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌)的标准化疗相比,免疫检查点

人源化抗体的发展,明显提高了客观反应率。对肿瘤抗原特异的TIL表达高水平的PD-1。肿瘤微环境中TIL与非小细胞肺癌患者抗PD-L1抗体治疗的效果相关。有趣的是,肿瘤内没有高PD-L1表达的患者,仍然可能对靶向PD-1通路的治疗有反应,也许是由于PD-L2作为PD-1替代配体的参与^[4-5]。2017年的一项研究报告,头颈部肿瘤患者的PD-L2表达水平与抗PD-1抗体治疗的临床反应相关,提示肿瘤微环境中的PD-L2与PD-1相互作用促进免疫逃逸^[6]。

类似于PD-1阻断的作用,CTLA4阻断在一项具有里程碑意义的随机III期临床试验中得到证实,抗CTLA4单克隆抗体ipilimumab可改善转移性黑色素瘤患者的生存时间^[7]。在黑色素瘤的小鼠模型中,幼稚 $CD4^+$ T细胞转移到淋巴细胞减少的受体中,可产生细胞毒活性并诱导肿瘤消退。阻断转移的 $CD4^+$ T细胞上的CTLA4,可以诱导转移的 $CD4^+$ T细胞群增殖,但减弱 T_{reg} 细胞的积累,导致抗肿瘤活性增强,突出了CTLA4在调节效应T细胞和 T_{reg} 细胞群中的双重作用。

重要的是,这些抗肿瘤反应在免疫治疗终止后仍然存在,因此美国食品和药物管理局批准了几种针对特定癌症类型的抗炎性反应药物。尽管这些药剂取得了令人瞩目的成果,但也报道了许多与之相关的irAE。越来越多的证据表明ICI的脱靶效应可以影响多个器官,如心脏。

2 免疫检查点抑制剂的心脏毒性

2.1 动物研究结果

免疫检查点抑制剂的心脏毒性,首先在早期动物研究中得到证实。该实验观察到CTLA4和PD-1缺陷的小鼠分别发生严重的T细胞心脏浸润和自身免疫性扩张型心肌病^[8]。后来的一项研究^[9]表明,将卵清蛋白(ovalbumin, OVA)特异性-PD-1缺陷型 $CD8^+$ T细胞转染到CMy-mOva小鼠体内,这些小鼠体内OVA特异性-表达PD-1的 $CD8^+$ T细胞可导致严重的心肌炎。此外,通过免疫心肌球蛋白诱导的、可以导致心肌炎的 $CD4^+$ T细胞,PD-1缺陷小鼠比对照小鼠更易感染自身免疫的心肌炎。研究表明,PD-L1和PD-L2的遗传或药理学耗竭,加剧了各种自身免疫性心肌炎模型的疾病严重程度。

2.2 临床表现

2.2.1 心肌炎 ICI临床试验中的心脏毒性报告很少见,心肌炎是最常见的表现。在一项多中心的

I期试验中,研究一种抗PD-L1抗体用于治疗各种恶性肿瘤,包括肺癌、黑色素瘤和结肠癌的207例患者,有1例患者发生心肌炎^[10]。一项更大的III期临床试验,研究了471例患者中大剂量ipilimumab对III期黑色素瘤的疗效,其中1例患者因心肌炎死亡^[11]。

2016年,报告了ipilimumab和nivolumab治疗转移性黑色素瘤后,发生2例致死性心肌炎^[12]。在ICI治疗之前,患者均未发现心脏病或高血压以外的危险因素。两例患者的实验室数据显示严重的肌炎和心肌炎,肌酐磷酸激酶和心肌酶水平升高(肌钙蛋白I和肌酐激酶心肌细胞带)。心电图(ECG)结果显示,1例患者P-R间期延长,另一例患者sT段压低,超声心动图射血分数为50%。两名患者最终均发生心室传导延迟、完全心脏传导阻滞。尽管在一例患者中使用高剂量类固醇治疗,并开始使用英夫利昔单抗,但两例患者均出现难治性室性心律失常,导致终末期心脏骤停。

对接受ipilimumab或ipilimumab加nivolumab联合治疗的患者,评估心脏irAE频率的药物研究安全性数据库的分析发现,20 594例患者中的18例(0.09%)出现心肌炎,接受联合治疗的患者心肌炎的发生率高于nivolumab单药治疗组(0.27% vs. 0.06%)^[12]。此外,联合治疗的患者有更严重的疾病,2 974例接受联合治疗的患者中有5例因心肌炎死亡,而接受nivolumab单药治疗的17 620例患者中,有1例死亡。这些数据表明,心肌炎是一种罕见的疾病,但双重ICI治疗使患者患致死性心肌炎的风险更高。

2018年发表的两个大型病例系列的ICI相关性心肌炎后的发病率、临床表现和患者预后。一项研究使用世界卫生组织的个人病例安全报告数据库来确定101例ICI治疗后的重症心肌炎病例;这些患者中有57%接受了抗PD-1单药治疗,27%接受了抗-CTLA4联合抗PD-1或抗PD-L1联合的治疗。在可获得详细给药信息的59名患者中,76%在治疗前6周内患有心肌炎(范围5~155天),64%的患者在心肌炎发作前仅接受过一次或两次ICI治疗。大多数患者(75%)在ICI治疗时未服用心血管相关药物。相当一部分患者(42%)患有严重的非心脏irAE,包括横纹肌炎和重症肌无力。总体死亡率高(46%),接受联合ICI治疗的患者明显高于单药治疗组(67% vs. 36%)^[13]。

使用多中心登记进一步探讨ICI相关性心肌炎的临床特征,以评估ICI治疗患者有($n=35$)和无

($n=105$)心肌炎发生的结果。与其他报告一致,心肌炎发生在该队列的早期,81%的患者在接受ICI治疗后3个月内发生心肌炎^[14]。研究人员指出,有和无发生心肌炎患者的ICI治疗方案存在差异。尽管两组中的大多数患者均接受了抗PD-1单药治疗,但发生心肌炎的患者比未出现心肌炎的,接受抗PD-1治疗的可能性更低(80% vs. 90%),并且更可能接受抗PD-L1剂(11% vs. 2%)或抗CTLA4剂(51% vs. 27%)的治疗。除了单药治疗的这些差异外,更多心肌炎的患者接受了联合ICI治疗(34% vs. 1.9%)。

102天的中位随访期间,46%的心肌炎患者出现了主要的心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE, 定义为心血管死亡或猝死,心源性休克和血流动力学显著的完全心脏传导阻滞的复合症状)。有趣的是,38%出现过MACE的患者射血分数正常,因此对将射血分数作为心脏irAE严重程度衡量标准的可靠性提出了质疑。

已经报道一例患者接受nivolumab发展为急性扩张型心肌病,然后是致命的心源性休克(未发表)。尸检时心肌的组织学检测结果显示大量的CD3⁺T细胞浸润,这是免疫调节的心肌炎病例的典型特征。

2.2.2 非心肌炎的心脏毒性 除心肌炎之外,还有文献报道了ICI诱导的其他心脏毒性的表现。1例转移性肺癌患者,其在第二周期nivolumab治疗后出现精神状态的改变、恶心和呕吐^[15]。尽管先前的心电图和心导管检查结果正常,但随后的研究显示心电图明显异常,伴有右束支传导阻滞,进展为多发性异位搏动,最终导致持续性室性心动过速、肌钙蛋白I和肌酸激酶-肌肉/脑(Creatine Kinase-MB, CK-MB)水平异常以及肝炎和肺炎。推测免疫检查点抑制剂存在自身免疫性心脏毒性,使用高剂量糖皮质激素导致实验室标志物改善或消退,但心律从未正常化,并且在心动过缓心脏骤停后死亡。尽管该病例未涉及组织学分析,但nivolumab给药与心电图检查结果之间的时间关联表明,心脏传导异常是由药物毒性导致的。与ipilimumab相关的非心肌炎心脏毒性的其他不良反应,包括心包炎、心包填塞和具有心尖部心肌病的Takotsubo样综合征^[16]。

2016年对六个临床试验中的患者进行分析,报道接受ICI治疗黑色素瘤患者中,有8例患有心脏irAE。大多数患者接受了ipilimumab单药,1例

患者接受ipilimumab和nivolumab联合治疗, 另一例接受了ipilimumab和pembrolizumab联合治疗。尽管8例中有5例患有心肌病和冠状动脉疾病, 但在ICI给药开始时没有患者出现活动性心脏症状。研究人员报告了各种心脏病反应, 包括心肌纤维化, 心脏骤停, 心肌病和充血性心力衰竭, 在ICI治疗开始后4~22周发病。经胸部超声心动图检查发现变异较大, 大多数表现为左右心室射血分数减少和运动功能减退/丧失。8例患者中有2例出现心律失常: 1例患者出现非致命性心脏骤停, 而另一例患者出现致命性室性心律失常。心内膜心肌活检样本显示淋巴细胞间质炎症、心肌细胞肥大, 并且在两例患者中显示心肌纤维化。有趣的是, 只有3例患者仅仅存在心脏irAE; 其他患者存在其他自身免疫疾病, 包括垂体炎、葡萄膜炎、甲状腺炎、结肠炎和肝炎。治疗包括利尿和静脉注射皮质类固醇; 一半的患者需要重症监护, 包括除颤和血管加压治疗。3例患者死亡(37.5%), 死亡直接归因于他们的心脏irAE。这些研究结果表明, ipilimumab的ICI治疗可以导致各种心脏不良反应, 特别是存在其他器官表现的irAE患者。上述结果强调了心脏功能障碍的危害程度, 即积极治疗仍然可能是致命的。

2.3 诊断和处理

心脏irAE的表现具有相当大的变异性。在心肌炎的情况下, 临床表现可能涉及诸如疲劳、呼吸困难、胸痛和心律失常或实验室指标异常(例如心脏生物标志物升高)的症状, 但是缺乏诊断的具体标准。一般而言, ECG和肌钙蛋白测量是患者初步检查的标准工具。鉴于ICI治疗引起心脏毒性患者心律失常的高患病率, 对疑似ICI诱发的心脏病患者需要进行心律监测。值得注意的是, 一些患者可能缺乏心脏特异性症状并且心脏功能不全。例如1例患者在单次ipilimumab和nivolumab联合治疗黑色素瘤后2周, 出现难治性恶心、呕吐和血清素I水平升高^[14]。CK-MB评估最初为阴性, 随后水平升高, 患者心电图、超声心动图和心脏MRI上显示正常结果。静脉注射甲基强的松龙3天可改善恶心和呕吐, 心肌酶谱减少。随后的心内膜心肌活检证实了心肌炎, 并伴有胶原沉积的早期迹象。虽然有证据表明, 炎症浸润的心脏内肌层活检是确诊心肌炎的最佳标准, 但这种方法在重症患者或活组织检查时具有高出血风险, 对其他合并症的患者可能不合适或不可行。对于不适合进行心内膜心肌活检的患

者, 已经提出了进行T1加权和T2加权图像以及晚期钆增强的心脏MRI。在全因心肌炎患者中, 这种评估对于心肌炎的检测分别具有76%和96%的敏感度和特异性。

鉴于与免疫调节相关的心肌炎患者的高死亡率, 建议拟接受ICI的患者先接受心脏irAE筛查, 并对基线心电图和肌钙蛋白水平进行治疗前评估, 治疗期间连续测量肌钙蛋白, 特别是接受联合ICI治疗的患者。如前所述, 射血分数用于确定心脏受累严重程度的有效性受到了一项研究的质疑, 该研究表明在暴发性ICI相关性心肌炎的情况下射血分数保持不变^[17]。

一旦诊断出ICI诱导的心肌炎或其他相关的心脏损伤, 就必须立即开始使用高剂量皮质类固醇激素治疗。可以使用的其他免疫抑制剂包括抗胸腺细胞球蛋白、英夫利昔单抗和他克莫司。值得注意的是, 尽管使用免疫抑制剂治疗, 仍有可能发生严重的ICI相关心脏毒性, 残留的心脏效应或使患者在几天到几周内死亡。患及严重程度的心脏受累, 我们反对患者重新使用相同的ICI。只有1例患者在使用ipilimumab治疗后发生非致死性扩张型心肌病, 不需要皮质类固醇治疗, 该患者又接受了pembrolizumab并且未出现复发性心脏功能障碍, 提示一种ICI治疗后出现轻度心脏病的患者可能会耐受另一类药物。然而, 目前尚没有关于ICI相关的心脏毒性发生后使用相同或新的ICI类重新给药的报道。

3 免疫检查点心脏毒性的机制

PD-1和CTLA4对T细胞活化和功能的抑制, 导致免疫应答变得缓和, 从而形成免疫自身耐受的基础。CTLA4种系缺失的小鼠会出现致命的淋巴组织增生性疾病, 其特征在于淋巴母细胞浸润到新生小鼠的心脏、肺和胰腺中。因此, PD-1-PD-L1-PD-L2轴和CTLA4通路在自身免疫性损伤中都起着至关重要的作用。

ICI诱导心脏功能障碍的机制尚不完全清楚, 但irAE病例报告的有限数据表明了存在各种机制, 包括ICI与非淋巴细胞上的靶分子直接结合, 诱导下游免疫激活; 肿瘤抗原与靶外组织存在交叉反应, 自身抗体的产生和促炎细胞因子增加。但irAE的变异性, 从所涉及器官的类型到损伤的严重程度, 表明上述机制不太可能解释所有irAE的病理生理学基础。

3.1 免疫检查点作为新抗原

CTLA4和PD-1阻断的irAE反应,不同的药物类别也影响不同的器官。例如,CTLA4抑制的垂体炎和结肠炎的风险分别比抗PD-1抑制剂高6到9倍^[18],而使用抗PD-1抑制剂发生肺炎的风险是使用抗CTLA4单克隆抗体的6倍,部分可能与免疫检查点的组织表达差异有关。6例患者的尸检发现不同程度的垂体炎,没有发生垂体炎的患者脑垂体腺组织学正常,而tremelimumab治疗后出现严重临床垂体疾病患者的CD4⁺T细胞和B细胞等单核细胞弥漫性浸润^[12]。进一步的组织学分析证明,垂体细胞上的IgG2和C4d沉积,表明tremelimumab与垂体细胞结合并激活了补体反应。因此认为非肿瘤细胞上正常表达的CTLA4可作为新抗原,结合抗CTLA4抗体分别导致经典的II型和IV型超敏反应,并激活补体和T细胞浸润。

对ipilimumab和nivolumab治疗后出现暴发性心肌炎的两名患者进行组织学分析,证实受损的心肌细胞膜和浸润发炎的心肌组织中CD8⁺T细胞均存在PD-L1表达,但骨骼肌或肿瘤组织不存在PD-L1表达。于是研究人员假设PD-L1的上调可能是一种心脏保护反应,可以限制ICI治疗中进一步的T细胞调节的炎性反应。

3.2 T细胞激活

免疫检查点分子对T细胞的调节至关重要;因此,ICI治疗对新抗原特异性T细胞形成,或休眠抗原特异性T细胞反应的影响,可能有助于理解其心脏毒性。来自两名致命性心肌炎死者的心肌、心脏传导、骨骼和肿瘤组织的组织学评估显示,均存在CD4⁺和CD8⁺T细胞的强烈浸润。有趣的是,浸润淋巴细胞表达的测序显示,这些组织中存在高度克隆扩增,表明在ICI治疗的情况下,T细胞识别肿瘤和靶外组织中的抗原,可能有助于后者irAE的发展。值得注意的是,本研究中未定义不同组织类型中浸润性T细胞靶向的抗原。因此,存在几种解释共享TCR序列的可能性。一种可能性是TCR在所有组织类型中识别相同的抗原。另一可能性是抗原可能不同,但具有足够的同源性以导致T细胞跨不同组织类型的交叉识别。在这两种可能性之间进行深入研究,对于理解ICI治疗中T细胞反应是至关重要的,但肿瘤以及非靶组织表达的可能抗原是无数的,因此研究极为困难。

3.3 细胞因子的产生

研究证明血液IL-17水平升高与接受ipilimumab患者结肠炎的发生相关^[19],尽管在各种免疫调节的肾脏疾病模型中,IL-17被认为是组织损伤的

调节分子^[20],然而IL-17无法调节所有ICI相关的irAE。虽然一项研究报告了ICI相关心肌炎患者的肿瘤以及心脏和骨骼肌中,几种编码炎性反应细胞因子的基因转录物的表达上调,包括CXC-趋化因子配体10(CXCL10),但是对心脏irAE患者的循环细胞因子的分析很少^[12]。这些细胞因子是否在心脏功能障碍的发展中具有因果作用,是否由于组织损伤而升高,还有待观察。

3.4 自身抗体

在ICI相关性甲状腺炎的病例中,主要报道了自身抗体,一项单中心研究报告显示,80%接受pembrolizumab并出现临床甲状腺功能异常的患者,具有抗甲状腺抗体^[21]。在与PD-1缺乏相关的心肌炎小鼠模型中,证实了抗肌钙蛋白I的抗体形成,但对ICI诱导的心肌炎患者的研究中未检测到受影响组织中的IgG自身抗体。2018年的一项研究^[22],确定了接受联合ICI治疗的患者中特定B细胞群的水平增加,包括产生抗体的浆母细胞。此外,经历这些变化的患者更容易患上irAE。虽然研究人员没有专门测量这些患者的自身抗体水平,但发现高浆母细胞群水平支持自身抗体在引起irAE中具有潜在作用的结论。

4 结论

ICI治疗的发展导致了晚期癌症患者的治疗方式转变。这种变化伴随着抗癌治疗并发症的转变,而irAE现在对接受治疗的患者来说是一个相当大的挑战。这些不良反应可影响多种器官,如心脏,并可导致严重的发病率甚至死亡率。因此,从ICI迅速识别和治疗心脏损伤是至关重要的。虽然针对irAE的主要治疗方法是高剂量类固醇,但在类固醇难治性病例中可能需要其他免疫抑制剂。来自不同irAE患者的研究表明,各种机制参与irAE的发展,包括肿瘤抗原与宿主正常组织之间的表位重叠,重新激活先前耐受的自身反应性或药物特异性T细胞,以及自身抗体生成和细胞因子产生增加的潜在作用。进一步了解潜在机制,对于了解器官受累和患者之间结果的差异至关重要。此类研究还将有助于鉴定生物标志物,以识别有风险的患者,并开发更有针对性的方法,以最大限度地降低ICI相关心脏毒性的风险。

参考文献:

- [1] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, *et al.* Tumor antigen-specific CD8⁺T cells infiltrating the tumor express high levels

- of PD-1 and are functionally impaired[J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1537-44 .
- [2] Han Y, Chen Z, Yang Y, *et al*. Human CD14+ CTLA-4+ regulatory dendritic cells suppress T cell response by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-dependent IL-10 and indoleamine-2,3-dioxygenase production in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 567-79.
- [3] Liakou CI, Kamat A, Tang DN, *et al*. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4+ ICOS $^+$ cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(39): 14987-92.
- [4] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al*. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-28.
- [5] Robert C, Long GV, Brady B, *et al*. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320-30.
- [6] Yearley JH, Gibson C, Yu N, *et al*. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3158-67.
- [7] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-23.
- [8] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, *et al*. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in C $^$ tl $^$ a-4[J]. *Science*, 1995, 270(5238): 985-8.
- [9] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, *et al*. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. *Science*, 2001, 291(5502): 319-22.
- [10] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al*. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-65.
- [11] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, *et al*. Prolonged survival in stage iii melanoma with ipilimumab adjuvant therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1845-55.
- [12] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, *et al*. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-55.
- [13] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, *et al*. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [14] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, *et al*. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-64.
- [15] Gibson R, Delaune J, Szady A, *et al*. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer[J]. *BMJ Case Rep*, 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216228.
- [16] Geisler BP, Raad RA, Esaian D, *et al*. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 4.
- [17] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, *et al*. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-64.
- [18] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, *et al*. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-85.
- [19] Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, *et al*. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 39.
- [20] Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(7): 1090-100.
- [21] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, *et al*. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 583-9.
- [22] Sury K, Perazella MA, Shirali AC, *et al*. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(9): 571-88.

[编辑: 黄园玲; 校对: 安凤]