

心脏磁共振评价恶性肿瘤免疫检查点抑制剂 心脏系统免疫相关不良反应中国专家共识

中华医学会放射学分会分子影像学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中华医学会放射学分会心胸学组, 《磁共振成像》编委会



*通信作者 孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110004), E-mail: sunhongzan@126.com; 居胜红(东南大学附属中大医院放射科, 南京 210009), E-mail: jsh@seu.edu.cn

中图分类号 R445.2; R73 文献标识码 A DOI 10.12015/issn.1674-8034.2024.12.002

本文引用格式 中华医学会放射学分会分子影像学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中华医学会放射学分会心胸学组, 等. 心脏磁共振评价恶性肿瘤免疫检查点抑制剂心脏系统免疫相关不良反应中国专家共识[J]. 磁共振成像, 2024, 15(12): 10-18.

[摘要] 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作为恶性肿瘤的免疫治疗药物, 在多种实体肿瘤治疗中显示出显著疗效。然而, ICIs 也可能引发免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 包括心血管毒性, 虽然发病率低, 但死亡率高。随着 ICIs 的广泛应用, 心血管 irAEs 的病例也在增加, 需要影像和临床医生的关注。MRI 作为高敏感度和高分辨率的影像学检查手段, 在检测和评估心血管 irAEs 中发挥着关键作用。早期通过 MRI 对心血管 irAEs 进行诊断和评估对于患者的治疗和预后至关重要。然而, 国内在此领域尚缺乏统一的规范化共识, 可能导致诊断和治疗方案的差异。为了解决这一问题, 中华医学会放射学分会分子影像学组、磁共振学组、心胸学组与《磁共振成像》编委会合作, 制订了一套针对 ICIs 引起的心血管系统 irAEs 的 MRI 检查方案和诊断报告的共识。这一共识旨在为影像和临床医生提供科学依据, 推动 MRI 技术在心血管系统 irAEs 诊断中的应用。

[关键词] 磁共振成像; 免疫检查点抑制剂; 心脏免疫相关不良反应; 临床应用; 专家共识

Consensus of Chinese experts on cardiovascular MRI in evaluating immune-related adverse cardiac events associated with immune checkpoint inhibitors for malignant tumors

Molecular Imaging Group of Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, MRI Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Cardiac-Chest Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging

*Correspondence to SUN H Z (Department of Radiology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China), E-mail: sunhongzan@126.com; JU S H (Department of Radiology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China), E-mail: jsh@seu.edu.cn

Received 1 Oct 2024, Accepted 10 Dec 2024; DOI 10.12015/issn.1674-8034.2024.12.002

ACKNOWLEDGMENTS National Natural Science Foundation of China (82220108007, 82271989, 92359304, 82330060, 92059202).

Cite this article as Molecular Imaging Group of Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, MRI Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Cardiac-Chest Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, et al. Consensus of Chinese experts on cardiovascular MRI in evaluating immune-related adverse cardiac events associated with immune checkpoint inhibitors for malignant tumors[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2024, 15(12): 10-18.

Abstract In recent years, cancer immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors (ICIs), has emerged as a significant breakthrough in the treatment of malignant tumors, substantially improving patient outcomes. However, the potential of ICIs to trigger immune-related adverse events (irAEs), including cardiovascular toxicity, poses a significant challenge to cancer immunotherapy. Although the incidence is low, the mortality rate is high. With the increasing use of ICIs, cases of cardiovascular irAEs are on the rise, necessitating the attention of both imaging and clinical physicians. MRI, with its high sensitivity and resolution, plays a pivotal role in the detection and assessment of cardiovascular irAEs. Early diagnosis and evaluation of cardiovascular irAEs through MRI are crucial for patient treatment and prognosis. However, there is currently a lack of unified standardized consensus in China regarding MRI examination and diagnosis of cardiovascular irAEs caused by ICIs. To address this issue, the Molecular Imaging Group, Magnetic Resonance Group, and Cardiothoracic Group of the Radiology Branch of the Chinese Medical Association, in collaboration with the Editorial Board of Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, have developed a consensus on MRI examination protocols and diagnostic reporting for cardiovascular system irAEs induced by ICIs. This consensus aims to provide a scientific basis for imaging and clinical physicians and to promote the application of MRI technology in the diagnosis of cardiovascular system irAEs.

Key words magnetic resonance imaging; immune checkpoint inhibitors; cardiac events associated with Immune checkpoint inhibitors; clinical application; expert consensus

0 引言

近年来,肿瘤免疫治疗,尤其是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的快速发展,为恶性肿瘤的治疗带来了新的希望,并在临床广泛

推广应用。免疫检查点 (immune checkpoint, IC) 是人体免疫系统的负性调节分子,使免疫细胞-T细胞处于关闭状态,癌细胞就是通过这些免疫检查点关闭 T 细胞,防止自身被清除,ICIs 可以阻断这些检查

收稿日期 2024-10-01 接受日期 2024-12-10

基金项目 国家自然科学基金项目 (编号:82220108007、82271989、92359304、82330060、92059202)

点,解除肿瘤对T细胞的抑制作用。目前疗效最显著的是细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)这两类免疫检查点抑制剂^[1]。然而,ICIs在通过激活体内免疫系统发挥抗肿瘤作用的同时,也会导致同时也可导致全身或组织特异性毒性事件,即免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。irAEs发生率最高可达80%,且可能累及多个系统^[2]。虽然心脏irAEs发生率较低,但患者死亡风险较高^[3-4]。包括心肌炎、心包炎、心包积液、心律失常和心力衰竭等^[5]。

心肌炎是心脏系统irAEs中最严重的表现形式,多见于联合免疫疗法,其次是抗PD-1或抗PD-L1单药治疗,较少见于CTLA-4单药治疗^[4,6]。心肌和肿瘤T细胞为同一克隆起源,肿瘤和心肌细胞之间存在一个共享的表位,心脏细胞表面可能表达PD-1和CTLA-4等免疫检查点,且在心肌超载、缺血和左室肥厚的影响下,心肌细胞中PD-L1的表达增加。因此,在接受ICIs治疗时,免疫系统可能误认心肌细胞为异常细胞进行免疫攻击,从而引发心肌损伤^[4]。临床上,心肌炎常呈急性或暴发性发作。irAEs的心肌炎患者中,约19%合并心律失常,16%合并心衰^[6];约46%的患者合并其他系统irAEs^[7],其中最常见的是自身免疫性肌炎(29%)和肝炎(21%)^[8]。心包疾病也是常见的心血管系统irAEs,主要表现为心包积液,临床上主要表现为呼吸困难,严重时发生心包填塞。部分患者可合并免疫性甲状腺炎、肺炎、肾上腺功能不全^[9-10]。

在诊断和评估ICIs相关的心脏系统irAEs方面,心脏磁共振成像(cardiovascular magnetic resonance, CMR)发挥着至关重要的作用^[11]。CMR是一种公认的诊断心肌炎的工具,它可以提供详细的组织特征,即水肿和纤维化,虽然CMR钆延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)技术是检测局限性心肌纤维化的“金标准”,但研究表明,ICIs相关心肌炎不像病毒性心肌炎那样广泛存在LGE^[12],因此想要运用CMR全面评估其特点,可能需要结合其他参数。2018年,美国心脏病学会杂志更新了Lake Louise标准的专家共识新增了T1及T2 mapping技术的应用^[13],为ICIs相关心肌炎的诊断和病情监测提供了有力支持。在一项针对136例ICIs相关心肌炎患者的研究中发现,分别有78%和43%的患者Native T1和T2值升高。此外,Native T1被证明是预测主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的重要指标,其预测的曲线下面积达到0.91(95%置信区间:0.84~0.98)。这种较高的异常T1值发生率可能反映了心肌炎导致的广泛心肌损伤及早期心肌纤维

化^[14]。此外,CMR还能够提供如收缩功能障碍和心包积液等增量信息,这对于全面识别和评估心脏毒性具有重要价值。然而,国内目前在此领域尚缺乏统一的规范化共识。因此,制订针对ICIs相关心脏irAEs的标准化MRI检查方案和诊断报告共识对于规范患者的心脏MRI检查、及时评估心脏毒性损伤和提高治疗效果显得尤为重要。鉴于此,本专家团队在广泛阅读相关文献的基础上,深入讨论,形成共识,以期指导临床,提高ICIs治疗患者的安全性和治疗效果。

1 共识制订策略

本专家共识已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)成功注册,注册编号为PREPARE-2024CN 580。专家组的成员们经过深入讨论,制订了周密的编写计划,涵盖了共识的结构设计、任务分配、初稿的撰写时间表、修订意见的收集与整合流程,以及共识会议的具体安排以保证本专家共识的准确及实用性(图1)。此外,专家团队在多个数据库进行了广泛的文献检索,包括国际数据库如PubMed和Web of Science,以及国内数据库如中国知网和万方数据。所选文献类型包括指南、系统评价、荟萃分析和原始研究,研究对象符合恶性肿瘤ICIs治疗后心血管系统irAEs的临床诊断标准。并排除了如评论、会议纪要、病例报告和非中英文文献等文献类型。本共识遵循了牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM)的证据分级和推荐标准(表1及表2)。

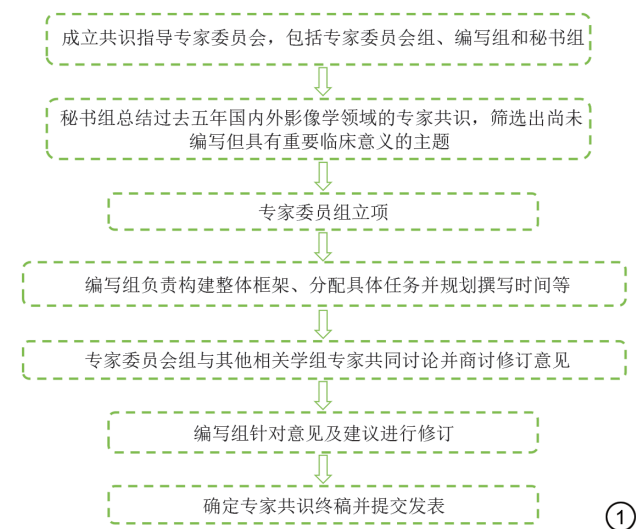


图1 共识撰写流程图。

Fig. 1 Consensus writing process flowchart.

2 心肌炎

ICIs相关心肌炎(immune checkpoint inhibitors associated myocarditis, ICIs-MC)是一种罕见且致命的

表1 共识证据等级的定义

Tab. 1 Definition of levels of evidence in this consensus

证据等级	描述
1a	随机对照试验的系统评价
1b	结果可信区间小的随机对照试验
1c	显示“全或无效应”的任何证据
2	队列研究
3	病例对照研究
4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

表2 共识推荐强度定义

Tab. 2 Definition of the strength of recommendations in this consensus

推荐强度分级	描述
A	推荐, 证据极有效(证据等级为1级)
B	可推荐, 证据有效(证据等级为2级和3级), 可能会在将来出现更高质量的新证据而发生改变
C	证据在一定条件下有效(证据等级为4级), 应谨慎应用研究结果
D	证据的有效性具有局限性(证据等级为5级), 只在较窄的范围内有效

不良事件^[15], 其发病率逐年升高(0.04%~2.46%)^[16-17]; 虽然死亡率曾高达25%~50%^[17], 但随着临床对ICIs-MC认识的提高, 其病死率呈下降趋势(14%~18%)^[18]。心肌炎的中位发病时间为给药后17~34天^[4, 7, 19], 6周内发病率为76%^[19], 3个月内发病率为81%^[7], 但也有迟发型心肌炎(用药后1年左右)^[20]的病例报道。ICIs-MC病理上急性期表现为心肌间质中多种炎性细胞浸润, 以CD8⁺T细胞为主, 部分还存在CD4⁺T细胞、B细胞/浆细胞和髓系浸润表现; 急性期炎症消退后, 心肌损伤区可出现纤维组织增生, 逐步形成纤维化或瘢痕^[21]。ICIs-MC缺乏特征性的临床症状, 且表现不一, 包括胸痛、心悸、呼吸困难、恶心、体重增加(水肿)、发热、咳嗽等, 严重者可出现心源性休克、室性心律失常, 甚至猝死。约37%的患者出现胸痛, 且可能为非典型性, 需除外其他导致胸痛或心肌标志物升高的病因。

2.1 诊断方法

ICIs-MC目前没有统一的诊断标准, 早期发现潜在心肌炎面临极大挑战。诊断心肌炎的金标准是心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB), 因其为侵入性检查, 且恶性肿瘤患者多为中老年人, EMB不是诊断ICIs-MC的临床首选。心电图诊断ICIs-MC缺乏特异性, 异常Q波、PR间期延长、房室传导阻滞、束支传导阻滞、室性心律失常、ST-T改变等; 心电图正常不能排除心肌炎。实验室检测指标包括肌钙蛋白(troponin, Tn)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)等, 以Tn最敏感, 约94%的患者Tn升高^[9]。发现ICIs-MC最简单的方法是心电图与血清肌钙蛋白检查, 对早期筛查与监测有重要意义^[22]。超声心动图诊断ICIs-MC价值有限^[23], 大约50%的患者出

现左心室射血分数降低^[7]。ICIs-MC患者左心室整体纵向应变值均明显降低, 其能否作为ICIs-MC早期诊断的指标有待商榷^[24]。CMR作为一种非侵入性影像学检查, 能够评价心脏的结构、功能和心肌组织的特征, 对心肌炎的早期发现、动态监测以及预测心肌炎风险具有重要价值。氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)-正电子发射断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)在诊断ICIs引起的ICIs-MC方面的价值相对有限, 可表现为心肌的弥漫性或局灶性¹⁸F-FDG摄取增高^[25]。如果CMR检查存在禁忌, FDG-PET/CT可以作为辅助手段^[26]。有研究表明, 最新出现的FDG-PET/MRI在心肌炎诊断中显示出重要价值, 有望为ICIs-MC提供更精确的诊断^[27]。

2.2 心脏磁共振检查方案

推荐的检查时间点: ICIs-MC的发病时间较早, 62%的患者发生于ICIs治疗的第一个或第二个周期之后, 中位发病时间为30天^[28]。当怀疑发生ICIs-MC时, 需暂缓ICIs治疗, 直至排除心肌炎诊断。除详细询问症状和体格检查外, 推荐完成心电图、超声心动图、Mb或CK、CK-MB、cTn、BNP和D-二聚体等检查项目。如上述检查结果较基线无明显变化, 则不推荐进一步CMR或冠脉影像学检查。如上述筛查项目结果异常, 需请心血管内科医师会诊。疑似心肌炎时, 需要完善多项实验室检查(血常规、血沉、C反应蛋白), 有条件则尽快完成CMR, 必要时实施EMB^[29]。

CMR主要序列包括: (1)电影成像, 采用平衡稳态自由进动(balanced steady state free precession, bSSFP)序列进行扫描。扫描层面包括二腔、三腔及四腔心长轴, 以及从二尖瓣环水平至心尖水平的全心短轴。推荐呼气末屏气扫描, 针对屏气配合差的患者可以采用自由呼吸扫描。(2)T2加权黑血成像(dark blood T2-weighted imaging, DB-T2WI), 定量T1和T2 mapping成像。扫描层面包括左心室基底段(靠近二尖瓣水平并可见完整心肌环的层面)、中间段(包含乳头肌的层面)和心尖段(心腔可见血池的层面)短轴层面。Native T1 mapping成像采用改良的Look-Locker反转恢复(modified look-locker inversion recovery, MOLLI)序列。扫描层面同样包括左室基底段、中间段及心尖段短轴层面。T2 mapping成像扫描层面同样包括左室基底段、中间段及心尖段短轴层面。这些成像技术为心肌组织的定量和定性评估提供了丰富的信息。根据心血管磁共振学会建议, T1 mapping和T2 mapping序列应在1.5 T或3.0 T磁共振上完成, 并根据磁共振仪器供应商和场强的不同构建本地化的正常参考值范围。建议根据15名健康受试者或20名无任何磁共振影像学异常发现的正常个体的Native T1 mapping和T2 mapping的均数

$\pm 2 \times$ 标准差作为正常参考值范围^[30]。(3)首过灌注成像(first-pass perfusion, FPR),在开始扫描5个心动周期后,注射钆对比剂,注射速度为2~3 mL/s,剂量为0.1 mmol/kg,随后以同样的流速注入15 mL生理盐水。扫描层面包括四腔心长轴及左心室的基底段、中间段和心尖段短轴层面。(4)LGE,在相应对比剂注入后10 min采用心电门控屏气2D相位敏感反转恢复(phase-sensitive inversion recovery, PSIR)序列进行扫描。扫描层面包括二腔、三腔及四腔心长轴,以及从二尖瓣环水平至心尖水平的全心短轴。针对屏气配合差的患者可以采用运动校正自由呼吸的PSIR序列。(证据等级:5;推荐强度:C)。

2.3 磁共振检查报告要点

(1)评估 ICIs-MC 的心肌水肿。在CMR DB-T2WI、T2 mapping及Native T1 mapping序列上心肌水肿均表现为心肌DB-T2WI高信号,T2 mapping值及Native T1值增高^[31]。

(2)评估 ICIs-MC 的心肌坏死及纤维化。ICIs-MC的严重心肌炎最终可导致心肌坏死、纤维化及瘢痕形成,钆对比剂进入受损的细胞内并逐渐沉积,CMR-LGE序列上表现为高信号的异常强化区。在ICIs-MC中CMR LGE阳性好发部位和分布模式无特异性^[32],分布模式包括心肌中层、心外膜下、心内膜下和弥漫性分布^[31]。心肌纤维化时Native T1值升高^[14]和心肌细胞外容积分数(extracellular volume,

ECV)升高^[32]。

(3)评估 ICIs-MC 的心脏功能异常。运用特征追踪技术(feature tracking, FT)对心肌的应变参数进行分析,于射血分数变化之前即可敏感检测 ICIs-MC 患者的心脏功能异常^[33]。ICIs-MC患者CMR-FT检查的左心室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、周向应变(global circumferential strain, GCS)、径向应变(global radial strain, GRS)均显著受损。相较于正常人群,GLS($-19.5\% \pm 4.4\%$ vs. $-23.6\% \pm 3.1\%$, $P < 0.001$),GCS($-23.0\% \pm 5.8\%$ vs. $-27.4\% \pm 3.4\%$, $P < 0.001$)和GRS($29.0\% \pm 8.5\%$ vs. $32.4\% \pm 7.4\%$, $P = 0.049$)均出现下降。

CMR报告应针对非缺血性心肌炎症诊断标准^[13]进行书写,主要标准:(1)心肌水肿证据,即T2 mapping序列T2值升高,或DB-T2WI信号强度增加;(2)非缺血性心肌损伤证据,即心肌Native T1值升高、ECV增加或存在非缺血性LGE。辅助标准:(1)心包炎证据,即心包积液等;(2)左心室收缩功能障碍证据,即阶段性或弥漫性的室壁运动异常,评估参数包括舒张末期和收缩末期LV容积和容积指数,LV射血分数、心排血量、心指数等。具体病例详见图2。(证据等级:5;推荐强度:C)。

2.4 格式化模板

格式化报告模板见图3。(证据等级:5;推荐强度:D)。

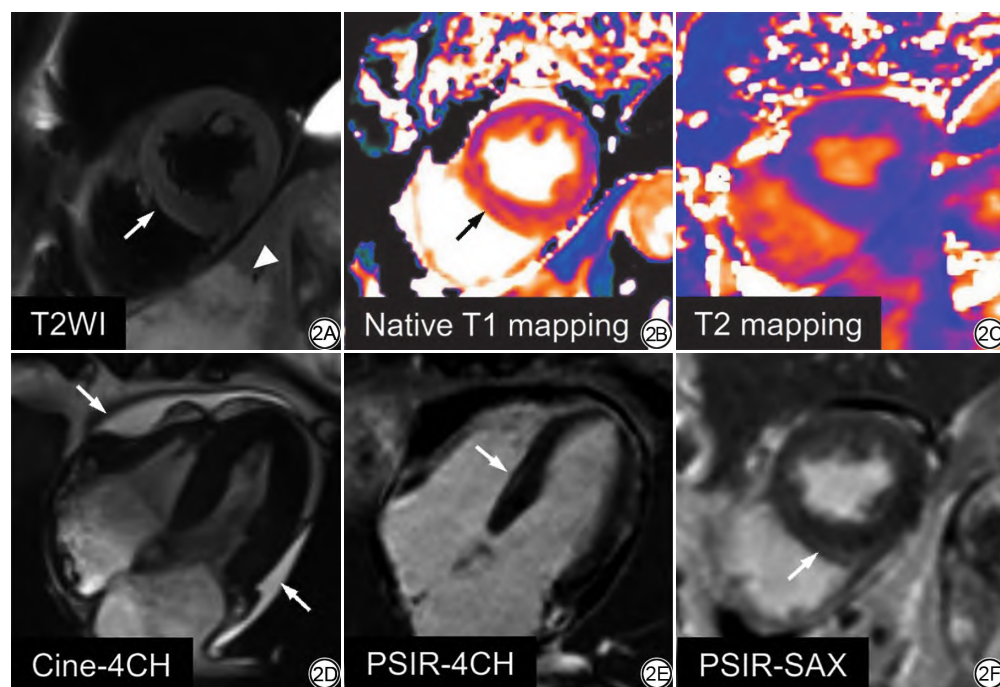


图2 女,63岁。肝内胆管癌综合治疗后,电影MR显示左室收缩活动尚可,房室形态及大小正常、室壁未见肥厚。二、三尖瓣未见反流,主动脉瓣未见反流,主动脉及肺动脉不增宽。心包未见增厚,心包腔中量积液。左室室间隔壁见条片状Dark-blood T2WI稍高信号,Native T1 mapping示室间隔壁T1值升高。延迟增强示室间隔壁见条线状高信号,分布范围与冠脉供血区不匹配。测左室功能参数如下:EF 65%,EDVI 43 mL/m²,ESVI 15 mL/m²,SV 28 mL/m²。扫及肝内见T2WI稍高信号肿块。MRI诊断:肝内胆管癌综合治疗后,左室室间隔壁心肌水肿及少许纤维化,中量心包积液,可符合ICIs相关性心肌炎,建议3个月后增强CMR随访。EF:射血分数;EDVI:舒张末期容积指数;ESVI:收缩末期容积指数;SV:每搏输出量;ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 2 Female, 63 years old. After comprehensive treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma, cine MR imaging shows satisfactory left ventricular systolic function, normal atrioventricular morphology and size, and no evidence

of ventricular wall hypertrophy. No regurgitation is observed in the mitral or tricuspid valves, nor is there regurgitation in the aortic valve. The aorta and pulmonary artery are not dilated. There is no thickening of the pericardium, and a moderate amount of pericardial effusion is present. The left ventricular interventricular septum shows patchy slightly hyperintense signals on Dark-blood T2WI, and Native T1 mapping indicates an elevated T1 value in the interventricular septum. Delayed enhancement reveals linear hyperintense signals in the interventricular septum, with a distribution not matching coronary perfusion territories. Left ventricular functional parameters are as follows: EF 65%, EDVI 43 mL/m², ESVI 15 mL/m², and SV 28 mL/m². Additionally, a slightly hyperintense T2WI mass is observed in the liver. MRI diagnosis: Post-treatment intrahepatic cholangiocarcinoma with myocardial edema and minor fibrosis in the left ventricular interventricular septum, along with moderate pericardial effusion, consistent with ICIs-associated myocarditis. Follow-up with enhanced CMR is recommended in 3 months. EF: stroke volume; EDVI: end-diastolic volume index; ESVI: end-systolic volume index; SV: stroke volume; ICIs: immune checkpoint inhibitors.

检查方法: 心脏MR平扫+增强

MRI表现:

电影MR示左室(具体部位: 左室心底部/心中部/心尖部/前壁/室间隔壁/下壁/侧壁)收缩活动减弱, 房室形态及大小正常、室壁未见肥厚。二、三尖瓣未见反流, 主动脉瓣未见反流, 主动脉及肺动脉不增宽。心包未见增厚, 心包腔少量/中量/大量/未见积液。左室(具体部位)心外膜下/心肌中层见条线状/结节状/片絮状Dark-blood T2WI高信号, Native T1 mapping、T2 mapping值升高, 延迟增强呈高信号, 病变范围较局限/弥漫, 边界清楚/不清, 分布范围与冠脉供血区不匹配。测左室功能参数如下: EF××%, EDVI××mL/m², ESVI××mL/m², SV××mL/m²。

MRI诊断:

左室(具体部位: 17节段分段)收缩活动异常伴心肌水肿及纤维化, 结合临床可符合ICIs-相关性心肌炎改变。

③

图3 格式化报告模板。EF: 射血分数; EDVI: 舒张末期容积指数; ESVI: 收缩末期容积指数; SV: 每搏输出量; ICIs: 免疫检查点抑制剂。

Fig. 3 Format template for report. EF: ejection fraction; EDVI: end diastolic volume index; ESVI: end systolic volume index; SV: stroke volume; ICIs: immune checkpoint inhibitors.

2.5 鉴别诊断

ICIs-MC的确诊直接关系到肿瘤患者能否继续接受ICIs治疗, 其诊断的正确性很可能影响肿瘤患者预后。而ICIs-MC常常缺乏特异的临床表现、实验室和影像学诊断标准, 因此需要排除已知心血管疾病或非心血管疾病可解释的上述症状或检验检查的异常。主要鉴别诊断如下: (1)急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS): 部分ICIs-MC患者的临床表现、心电图和心脏损伤标志物变化等方面与ACS(包括不稳定型心绞痛、急性非ST段抬高型心肌梗死和急性ST段抬高型心肌梗死)相似, 如无法区分, 需请心血管内科医师会诊。心电图符合急性ST段抬高型心肌梗死时需要胸痛中心进行急诊冠脉造影明确诊断。(2)其他原因所致的心功能不全或心力衰竭: 遗传性心肌病、先天性心脏病、既往心血管疾病进展、存在其他导致心力衰竭的药物或毒素(如铂剂、蒽环类药物、酒精等), 通常BNP或NT-ProBNP明显升高, 而cTn无升高或轻度升高, 结合家族史、个人史、疾病史和CMR有助于鉴别。(3)其他原因所致的心肌炎: 病毒、细菌、真菌、螺旋体、立克次体、原虫、蠕虫等感染性心肌炎, 或结缔组织病、巨细胞心肌炎或结节病等非感染性心肌炎。鉴于患者接受ICIs治疗这一明确的致心肌炎因素, 除非患者有确切的病毒感染史或临床信息提示其他原因所致心肌炎可能, 否则无需常规鉴别其他原因所致的心肌炎。

3 心包炎

ICIs相关心包炎是指在使用ICIs治疗期间或之后发生的心包炎症^[34], 这种炎症可以表现为心包增厚、心包积液, 甚至心包填塞等多种形式^[6]。ICIs相关心包炎的发生率约为0.36%, 但ICIs相关心包炎死亡率高达21%; 与单药相比, 联合用药并不增加心包炎发生率^[6]。另外, 接受ICIs治疗期间发生心包疾病的患者与未发生心包事件的患者相比, 全因死亡率呈增加趋势^[34]。ICIs相关心包炎患者年龄分布范围

广泛(20~90岁), 以男性多见(58%~67%); 40%~80% ICIs相关心包炎主要在首次给药后一个月内发生, 并且在肺癌患者中报告较多(56.3%), 可能与该类患者既接受ICIs治疗, 又进行了肺部肿瘤放疗有关^[6]。虽然, ICIs相关心包炎的发生率相对较低, 但随着ICIs在肿瘤疾病谱中的应用不断扩大, ICIs相关心包炎发生率也可能增加; 另外由于其潜在的致命性(如: 心包填塞)及高致死率, 临床上需高度警惕。因此, 早期识别和管理ICIs相关心包炎至关重要。

疑似急性心包炎临床诊断标准: ICIs相关心包炎可能表现为急性或慢性过程, 且临床表现多样, 症状和体征的严重程度取决于心包炎的范围和进展速度。常见的临床表现主要为胸痛、呼吸困难、心动过速、低热。

出现以下两个或两个以上症状及体征时需要考虑急性心包炎^[35]: (1)胸痛(最常见, >85%~90%的患者有胸痛), 尤其出现尖锐的、类似急性胸膜炎的疼痛, 通过直坐、前倾可缓解疼痛; (2)心包摩擦音(低于30%患者出现); (3)心电图新发广泛导联ST段呈弓背向下型抬高或多导联PR段压低(约60%患者出现); (4)超声心动图显示新出现的或进展的心包积液(约60%患者出现)。急性期心包积液过多可能导致心包填塞, 影响心脏的正常充盈和射血功能, 表现为静脉压升高、心搏微弱、低血压、休克, 甚至死亡^[36-38]。

心包炎临床分期: 欧洲心脏病学会(european society of cardiology, ESC)根据心包炎临床进程及对治疗有无改善等情况。将心包炎分为: 急性心包炎、持续性心包炎(急性发作后症状持续4~6周至3个月仍无缓解)、复发性心包炎(首次确诊心包炎后, 经4~6周或更长时间无症状间隔期后再次发生心包炎)、慢性心包炎(持续3个月以上的心包炎)^[39]。急性心包炎、持续性心包炎、复发性心包炎阶段可能会伴随大量心包积液而发生心包填塞, 致患者死亡^[40]。慢性心包炎常引起缩窄性心包炎。ICIs相关心包炎发展至缩窄性心包炎, 虽然相关报道罕见, 但这类患者的治疗对于临床是一巨大挑战, 患者预后不佳^[41]。需要注意, ICIs治疗的恶性肿瘤患者, 同时接受胸部放射治疗(如乳腺癌、肺癌), 缩窄性心包炎的发生率将增加。ICIs相关心包炎可单独出现, 或与ICIs相关心肌炎共同发生, 如以心包炎为主要表现, 合并已知或可疑心肌炎称为心包心肌炎; 也可因为ICIs相关心肌炎为主, 累及心包, 称为心肌心包炎。应了解上述有关心包炎临床进程概念, 以利于对ICIs相关心包炎进行准确的临床分期, 不同临床分期其治疗方案有所不同^[42]。

3.1 检查方法

目前尚无专门针对ICIs治疗相关心包疾病的诊断标准。临床诊断通常参照2015年ESC发布的心包疾病指南^[39]。美国超声心动图学会建议, 对于疑似心

包疾病的患者,首选超声心动图进行影像学检查^[43]。超声心动图能够检测心包积液的体积、形态和心包壁的厚度。心脏CT则可以揭示心包的整体或局部增厚,局部的增强可能提示炎症的存在。而在心外膜下脂肪、心包脂肪衬托下,CMR上心包表现为1~2 mm厚的线样等信号影。正常心包因为纤维层不含血管,注射对比剂后不会强化,心包的强化则可能表明炎症、心包水肿或伴随的心肌损伤。CMR被认为是评价心包疾病的最佳无创检查手段^[44]。此外,CMR可以通过多个序列来进行心脏形态学评估、心包特征以及相关血流动力学参数的评估。心包炎的辅助诊断还包括炎症标志物的升高,以及对心包穿刺或心包开窗手术患者进行心包组织和病理学检测。

下列情况,需考虑行CMR检查^[45]:(1)胸痛,心肌梗死标记物阳性(肌钙蛋白升高或/和回落),缺血性心电图改变,但冠脉造影或冠脉CT检查阴性;(2)症状不典型但怀疑心包炎,其他检查方法(如心脏超声、冠脉CT)诊断不明确;(3)怀疑缩窄性心包炎;(4)局限性积液可能导致的心包填塞;(5)心包炎治疗后疗效评价。

3.2 磁共振检查方案

同心脏CMR扫描系列及扫描方位,推荐参数详见2.2。可选做心肌组织标记(Tagging),通过网格形变观察心包对心肌舒缩运动的限制以及判断是否存在心包粘连;T2 mapping、T1 mapping/ECV,怀疑伴心肌水肿的定量评价。(证据等级:3;推荐强度:C)。

3.3 磁共振检查报告要点

(1) CMR表现

心包积液T2WI或电影系列心包脏、壁层间见高信号区。电影序列左心室短轴位在舒张末期测量积液深度可进行心包积液严重程度评价,5~14 mm为少量积液,15~24 mm为中等量积液,24 mm以上为大量积液。根据MR信号特点可以对心包积液性质进行初步判断,如表3所示。值得注意的是,在实际工作中受MR场强不同影响、扫描参数设置不同及心包积液所处病程的不同,心包积液CMR信号存在一定重合,通过CMR推测积液性质存在一定困难。需对ICIs相关心包炎患者进行疗效评价,建议多区域测量积液深度,并在报告中明确心包积液的测量部位及对应测量值^[46]。当心包积液伴有下述表现时需要考虑心包填塞:右心房或/和右心室塌陷;下腔静脉扩张、室间隔相互依赖。

ICIs心包积液一般为渗出液。渗出液在T1序列信号可低可高,在电影序列(b-SSFP序列为例)上信号也可低可高,表现较复杂。漏出液在T1序列呈低信号,在电影序列(b-SSFP序列为例)上呈高信号,总体表现单一。血性液因出血时间早晚不同,其信号高低有变化,在T1序列信号可低可高,在电影序列(b-SSFP序列为例)上信号也可低可高,也是较复杂

表3 不同性质心包积液CMR信号特征
Tab. 3 CMR signal characteristics of pericardial effusion of different natures

心包积液	T1 信号	电影系列表现及信号(b-SSFP序列为例)
漏出液	↓	表现单一,↑
渗出液	↓↑	表现复杂,↓↑
血性液	↓↑	表现复杂,↓↑
乳糜液	↑↑	表现单一,↑

注:CMR为心脏磁共振成像;SSFP为平衡稳态自由进动。↑表示高信号;↓表示低信号。

信号;乳糜液以蛋白为主要成分,在T1序列呈高信号,在电影序列上也呈高信号,表现较单一。

(2) 缩窄性心包炎

心包增厚(≥4 mm),在T1WI、T2WI呈等信号,延迟强化扫描,增厚心包可强化。增厚的心包限制了心室充盈,可导致一侧或双侧心房扩大。随着心包炎病程进展,心室充盈受限加重,可见心房扩大更为明显;双心室变扁,呈“管状”“腊肠状”,室间隔变平直;电影系列可见室间隔摆动,提示缩窄性心包炎。另外,可见对比剂反流入下腔静脉,下腔静脉、肝静脉、上腔静脉扩张等缩窄性心包炎并发改变。缩窄性心包炎常见心包钙化,因CMR对心包钙化评价受限,可进行胸部CT平扫或冠脉CT检查评价有无心包钙化及钙化范围、严重程度。

CMR更大的价值在于评价心包组织特征(水肿、强化),对ICIs相关心包炎进行临床分期,以利于临床干预。心包在T2WI-STIR上呈高信号,LGE时有强化,提示炎症活动期;慢性期时,心包在T2WI-STIR上无高信号,也不伴LGE。炎症活动期建议中断ICIs治疗,并给予激素、秋水仙碱、非甾体抗炎药等以应对心包炎。ICIs心包炎症状缓解后,是否仍继续ICIs治疗需要综合心包炎严重程度、患者耐受程度、心包炎复发的危险因素等考虑^[47]。CMR在指导ICIs相关心包炎的疗效评价、预后评估的价值体现,仍有待研究证实。(证据等级:3;推荐强度:C)。

3.4 格式化模板

格式化报告模板见图4。(证据等级:5;推荐强度:D)。

检查方法:心脏MR平扫+增强

MRI表现:

心包无/有积液,积液位于右室前壁/下壁缘,最深处于×××,深度约×××mm;积液位于左室前壁/侧壁/下壁缘,最深处于×××,深度约×××mm。心包无/有增厚,厚度约×××mm,增厚心包水肿/无水肿,结合CT观察件/不伴钙化,钙化沿室间沟/房间沟/左室侧壁/心底膈面分布。左/右/双侧心房扩大,心室无扩大,心室充盈受限,呈“管状”“腊肠状”;室间隔变平直;室间隔摆动。对比剂反流入下腔静脉、肝静脉,下腔静脉、肝静脉扩张、上腔静脉扩张。延迟强化扫描:增厚心包强化/无强化。二尖瓣、三尖瓣少量反流/无反流。

MRI诊断:

心包形态、信号异常,结合临床符合ICIs-相关心包炎改变。

4

图4 格式化报告模板。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 4 Format template for report. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

3.5 鉴别诊断

ICIs相关心包炎的鉴别诊断至关重要,因为其临床表现可能与多种其他心包疾病相似。鉴别诊断需要考虑的主要疾病包括病毒/细菌性心包炎、自身免疫性疾病相关心包炎、肿瘤相关心包炎、药物相关心包炎(非ICIs)、急性心肌梗死后心包炎(Dressler综合征)、放射性心包炎、限制型心肌病。详细的病史和体格检查是鉴别诊断的基础,通过了解患者的感染史、自身免疫病史、肿瘤病史以及药物使用史,可以初步筛查潜在的病因。实验室检查包括血常规、血培养、病毒PCR、自身抗体和心肌酶谱等,有助于识别感染性和自身免疫性心包炎。影像学检查如超声心动图、CT和MRI,可以评估心包积液、心包增厚及其他特异性表现,进一步明确诊断。在必要时,心包穿刺术可以获取心包液进行分析,包括细菌培养、肿瘤细胞检查及其他特异性检测,从而鉴别心包液的性质和病因^[48]。通过这些手段的综合应用,可以有效区分ICIs相关心包炎和其他类型的心包炎,确保患者获得最合适的治疗方案。限制型心肌病与缩窄性心包炎有类似的病理生理过程,通过影像学尤其是心脏超声、CMR可以进行较好的鉴别,前者无心包增厚,一般不伴心包积液,虽然右心房或双心房扩大,但一般双心室不变形,收缩功能无减低,无室间隔摆动等。

4 总结与展望

ICIs相关的心脏系统irAEs虽然发病率较低,但死亡率较高。临床类型和症状表现多样,有些临床表现可能不典型。CMR的LGE已被证明是一种有效的危险分层和预测工具。CMR联合其他影像学和实验室检查,可以更有效地识别和管理ICIs相关的心脏irAEs,降低患者的死亡率。本共识的形成有助于标准化CMR扫描方案,未来相关研究应加大样本量,延长随访时间,探究CMR和相关病理特征与MACE之间关联,同时需要更深入地考虑治疗方案、所患疾病等这些异质性,以便更准确地评估治疗效果和疾病特征对研究结果的影响,从而发挥CMR在ICIs相关心脏毒性中的基线评估、早期检测、心肌组织病理学验证及跟踪随访中的优势。

执笔者:(按姓名汉语拼音排序,排名不分先后):陈伟(昆明医科大学第一附属医院)、郗发宝(四川大学华西医院)、李小虎(安徽医科大学第一附属医院)、李勇刚(苏州大学附属第一医院)、史河水(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院)、王冠(中国医科大学附属第一医院)、王星皓(首都医科大学附属北京友谊医院)、温志波(南方医科大学珠江医院)、徐臣(中国医科大学附属盛京医院)、袁正(上海交通大学医学院附属第九人民医院)

编写指导委员会临床专家组成员:刘福国(中国

医科大学附属第一医院药物临床试验1期中心)

编写指导委员会影像专家组成员(按姓名汉语拼音排序,排名不分先后):常娣(东南大学附属中大医院)、陈伟(昆明医科大学第一附属医院)、郗发宝(四川大学华西医院)、龚明福(陆军军医大学第二附属医院放射科)、郭伟圣(广州医科大学)、何泳蓝(中国医学科学院北京协和医院)、洪楠(北京大学人民医院)、黄薇园(海南医科大学附属海南医院)、纪铁凤(吉林大学第一医院)、贾琳(新疆医科大学第一附属医院)、居胜红(东南大学附属中大医院)、雷晶(中国医学科学院北京协和医学院)、李丹(中山大学附属第五医院)、李海明(复旦大学附属肿瘤医院)、李伟华(深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院)、李祥林(滨州医学院)、李勇刚(苏州大学附属第一医院)、刘刚(厦门大学公共卫生学院)、刘莹(空军军医大学西京医院)、麦筱莉(南京鼓楼医院)、牛晨(西安交通大学第一附属医院)、余德君(福建医科大学附属第一医院)、沈亚琪(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、史河水(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院)、孙继红(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、孙少凯(天津医科大学医学影像学院)、唐作华(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、王冠(中国医科大学附属第一医院)、王悍(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、王良(首都医科大学附属北京友谊医院)、王守巨(南京医科大学第一附属医院)、王锡明(山东第一医科大学附属省立医院)、王锡臻(山东第二医科大学附属第一医院)、王一帆(宁夏医科大学总医院)、魏鼎泰(宁德师范学院附属宁德市医院)、温志波(南方医科大学珠江医院)、吴敏(四川大学华西医院)、吴仁华(汕头大学医学院第二附属医院)、谢金兵(东南大学医学院)、许乙凯(南方医科大学南方医院)、颜林枫(空军军医大学唐都医院)、燕桂新(新疆兵团第六师医院)、于德新(山东大学齐鲁医院)、袁正(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、张家文(复旦大学附属华山医院)、张建(上海大学附属全景医学影像诊断中心)、张瑞平(山西省人民医院)、张晓磊(汕头大学医学院第二附属医院)、张雪君(天津医科大学医学技术学院)、赵建洪(兰州大学第二医院)、赵小虎(复旦大学附属上海市第五人民医院)、朱海涛(北京大学肿瘤医院)

作者利益冲突声明:所有参与本共识制订的人员均声明无利益冲突。

作者贡献声明:孙洪赞、居胜红设计本研究的方案,对稿件重要内容进行了修改;陈伟、郗发宝、李小虎、李勇刚、史河水、孙洪赞、王冠、王星皓、温志波、徐臣、袁正起草和撰写稿件,收集分析本研究文献;孙洪赞、居胜红及袁正获得了国家自然科学基金资助;全体作者都同意发表最后的修改稿,同意对本研

究的所有方面负责,确保本研究的准确性和诚信。

致谢 感谢复旦大学附属中山医院放射科钱贤灵医师提供ICIs-MC病例图像。

参考文献 [References]

- [1] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
- [2] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jncn.2020.0012.
- [3] WANG D, BAUERSACHS J, BERLINER D. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis and cardiomyopathy: A translational review[J/OL]. Biology, 2023, 12(3): 472 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36979163/. DOI: 10.3390/biology12030472.
- [4] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- [5] D'SOUZA M, NIELSEN D, SVANE I M, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa884.
- [6] SALEM J E, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- [7] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [8] ATALLAH-YUNES S A, KADADO A J, KAUFMAN G P, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(6): 1527-1557. DOI: 10.1007/s00432-019-02927-x.
- [9] YUN S, VINCELETTE N D, MANSOUR I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication[J/OL]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015: 794842 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918658/. DOI: 10.1155/2015/794842.
- [10] KONG X Y, CHEN L, SU Z H, et al. Toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic study[J]. Int J Surg, 2023, 109(6): 1753-1768. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000368.
- [11] BERZ A M, BOUGHDAD S, VIETTI-VIOLI N, et al. Imaging assessment of toxicity related to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Front Immunol, 2023, 14: 1133207 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911692/. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1133207.
- [12] FARON A, ISAAK A, MESROPYAN N, et al. Cardiac MRI depicts immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: a prospective study[J]. Radiology, 2021, 301(3): 602-609. DOI: 10.1148/radiol.2021210814.
- [13] FERREIRA V M, SCHULZ-MENGER J, HOLMVANG G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in Nonischemic Myocardial inflammation: expert recommendations[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(24): 3158-3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
- [14] THAVENDIRANATHAN P, ZHANG L L, ZAFAR A, et al. Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in Patients With Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(12): 1503-1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.050.
- [15] PALASKAS N, LOPEZ-MATTEI J, DURAND J B, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment[J/OL]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(2): e013757 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960755/. DOI: 10.1161/JAHA.119.013757.
- [16] SHARMA A, ALEXANDER G, CHU J H, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiotoxicity: a comparative meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials[J/OL]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(10): e032620 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38761070/. DOI: 10.1161/JAHA.123.032620.
- [17] PALASKAS N L, ALI H J, KOUTROUMPAKIS E, et al. Cardiovascular toxicity of immune therapies for cancer[J/OL]. BMJ, 2024, 385: e075859 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38749554/. DOI: 10.1136/bmj-2023-075859.
- [18] TAMURA Y, TAMURA Y, TAKEMURA R, et al. Longitudinal strain and troponin I elevation in patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy[J]. JACC CardioOncol, 2022, 4(5): 673-685. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.007.
- [19] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J/OL]. Lancet, 2018, 391(10124): 933 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536852/. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- [20] YAMAGUCHI S, MORIMOTO R, OKUMURA T, et al. Late-onset fulminant myocarditis with immune checkpoint inhibitor nivolumab[J/OL]. Can J Cardiol, 2018, 34(6): 812.e1-e3 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801747/. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.03.007.
- [21] TOCCHETTI C G, FARMAKIS D, KOOP Y, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(10): 2055-2076. DOI: 10.1002/ehf.3340.
- [22] GANATRA S, NEILAN T G. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Oncologist, 2018, 23(8): 879-886. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0130.
- [23] SPALLAROSSA P, TINI G, SAROCCHI M, et al. Identification and management of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: use troponin wisely[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2201-2205. DOI: 10.1200/JCO.18.02464.
- [24] AWADALLA M, MAHMOOD S S, GROARKE J D, 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
- [25] EDERHY S, DEVOS P, PINNA B, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging for the diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2022, 115(2): 114-116. DOI: 10.1016/j.acvd.2021.12.001.
- [26] FINKE D, HECKMANN M B, HERPEL E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT[J/OL]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 614997 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718446/. DOI: 10.3389/fcvm.2021.614997.
- [27] NENSA F, KLOTH J, TEZGAH E, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: comparison to CMR using integrated PET/MRI[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(3): 785-794. DOI: 10.1007/s12350-016-0616-y.
- [28] OSINGA T E, OOSTING S F, VAN DER MEER P, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: case reports and areview of the literature[J]. Neth Heart J, 2022, 30(6): 295-301. DOI: 10.1007/s12471-021-01655-7.
- [29] 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, 等. 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)[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1027-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.
- [30] Chinese Anti-Cancer Association Integrated Oncology Cardiology Branch, Chinese Medical Association Cardiovascular Disease Branch Oncology Cardiology Group, Chinese Medical Doctor Association Cardiovascular Internal Medicine Division Oncology Cardiology Professional Committee, et al. Chinese expert consensus on the surveillance and management of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis (2020 version)[J]. Chin J Clin Oncol, 2020, 47(20): 1027-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.
- [31] MESSROGHLI D R, MOON J C, FERREIRA V M, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)[J/OL]. J Cardiovasc Magn Reson, 2017, 19(1): 75 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992817/. DOI: 10.1186/s12968-017-0389-8.
- [32] ZHANG L L, AWADALLA M, MAHMOOD S S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Eur Heart J, 2020, 41(18): 1733-1743. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa051.
- [33] CADOUR F, CAUTELA J, RAPACCHI S, et al. Cardiac MRI features and prognostic value in immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. Radiology, 2022, 303(3): 512-521. DOI: 10.1148/radiol.211765.
- [34] LUETKENS J A, SCHLESINGER-IRSCH U, KUETTING D L, et al. Feature-tracking myocardial strain analysis in acute myocarditis: diagnostic value and association with myocardial edema[J]. Eur Radiol, 2017, 27(11): 4661-4671. DOI: 10.1007/s00330-017-4854-4.
- [35] GONG J Y, DROBNI Z D, ZAFAR A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002771 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145031/. DOI: 10.1136/jitc-2021-002771.
- [36] LEWINTER M M. Clinical practice. acute pericarditis[J]. N Engl J Med, 2014, 371(25): 2410-2416. DOI: 10.1056/NEJMc1404070.
- [37] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- [38] BALL S, GHOSH R K, WONGSAENGSAK S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(13): 1714-1727. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.079.
- [39] LYON A R, YOUSAF N, BATTISTI N M L, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J/OL]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): e447-e458 [2024-11-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191849/. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- [40] ADLER Y, CHARRON P, IMAZIO M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force

- for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2015, 36(42): 2921-2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318.
- [40] ALTAN M, TOKI M I, GETTINGER S N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(6): 1102-1108. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.02.026.
- [41] 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/OL]. Eur Heart J Case Rep, 2021, 5(1): ytab002 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644656/>. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab002.
- [42] CREMER P C, KLEIN A L, IMAZIO M. Diagnosis, risk stratification, and treatment of pericarditis: a review[J]. JAMA, 2024, 332(13): 1090-1100. DOI: 10.1001/jama.2024.12935.
- [43] 郑屹, 刘彤. ESC心脏肿瘤学委员会急性冠脉综合征和急性心包疾病评估和管理共识解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(5): 513-514. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.05.01.
- ZHENG Y, LIU T. Interpretation of consensus on assessment and management of acute coronary syndrome and acute pericardial disease by ESC Committee of Cardiac Oncology[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2022, 14(5): 513-514. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.05.01.
- [44] ANTONOPOULOS A S, VRETTOS A, ANDROULAKIS E, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of pericardial diseases: a comprehensive guide[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2023, 24(8): 983-998. DOI: 10.1093/ehjci/jead092.
- [45] CHETRIT M, XU B, KWON D H, et al. Imaging-guided therapies for Pericardial Diseases[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(6): 1422-1437. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.08.027.
- [46] IMAZIO M, ADLER Y. Management of pericardial effusion[J]. Eur Heart J, 2013, 34(16): 1186-1197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs372.
- [47] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [48] PATEL R P, PARIKH R, GUNTURU K S, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(7): 79 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937956/>. DOI: 10.1007/s11912-021-01070-6.



(上接第9页)

- [31] TOUAT M, TALMASOV D, RICARD D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30(6): 659-668. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000503.
- [32] JORDAN B, BENESOVA K, HASSEL J C, et al. How we identify and treat neuromuscular toxicity induced by immune checkpoint inhibitors[J]. ESMO Open, 2021, 6(6): 100317. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100317.
- [33] PSIMARAS D, VELASCO R, BIRZU C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(Suppl 2): S74-S85. DOI: 10.1111/jns.12339.
- [34] GARIBALDI M, CALABRO F, MERLONGHI G, et al. Immune checkpoint inhibitors (ICIs)-related ocular myositis[J]. Neuromuscul Disord, 2020, 30(5): 420-423. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.02.013.
- [35] ALBAYDA J, DEMONCEAU G, CARLIER P G. Muscle imaging in myositis: MRI, US, and PET[J/OL]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2022, 36(2): 101765 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938300/>. DOI: 10.1016/j.berh.2022.101765.
- [36] PIPITONE N. Value of MRI in diagnostics and evaluation of myositis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(6): 625-630. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000326.
- [37] MCCULLOUGH M B, DOMIRE Z J, REED A M, et al. Evaluation of muscles affected by myositis using magnetic resonance elastography[J]. Muscle Nerve, 2011, 43(4): 585-590. DOI: 10.1002/mus.21923.
- [38] WASSERMAN P L, WAY A, BAIG S, et al. MRI of myositis and other urgent muscle-related disorders[J]. Emerg Radiol, 2021, 28(2): 409-421. DOI: 10.1007/s10140-020-01866-2.
- [39] ALDRICH J, PUNDOLE X, TUMMALA S, et al. Inflammatory Myositis in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(5): 866-874. DOI: 10.1002/art.41604.
- [40] NEBHAN C A, CORTELLINI A, MA W J, et al. Clinical outcomes and toxic effects of single-agent immune checkpoint inhibitors among patients aged 80 years or older with cancer: a multicenter international cohort study[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(12): 1856-1861. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4960.
- [41] SUJCKERBUIJK K P M, VAN EIJNS M J M, VAN WIJK F, et al. Clinical and translational attributes of immune-related adverse events[J]. Nat Cancer, 2024, 5(4): 557-571. DOI: 10.1038/s43018-024-00730-3.
- [42] MALARTRE S, BACHASSON D, MERCY G, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies[J/OL]. Brain Pathol, 2021, 31(3): e12954 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043260/>. DOI: 10.1111/bpa.12954.