

注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的文献病例分析^Δ

孙晓利^{1*}, 白万军², 刘红¹, 冯晓杰¹, 王紫月¹, 梁平¹, 冯锐¹, 霍丽曼^{1#} (1. 河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R969.3;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)09-1149-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.028



摘要 目的:了解注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的临床特点、治疗与转归,促进临床安全用药。方法:收集建库至2024年7月Wiley Online Library、Embase、PubMed、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网、维普数据库等数据库中收录的注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例报道文献。对纳入文献中患者的基本信息、用药方案及联合用药、合并症、心肌炎发生时间、转归与干预等进行统计分析。结果:共纳入25篇文献,涉及26例患者,其中男性患者14例,女性患者12例;年龄分布于45~79岁,平均年龄为64.7岁;临床诊断以肺癌为主,共9例;记录有既往病史的有9例,其中糖尿病史3例;记录有联合用药情况的有21例;11例患者发生心肌炎的时间为注射用卡瑞利珠单抗第1个周期用药后,最早为首次用药后2d;最常见的临床表现包括胸闷、乏力、呼吸困难、肌肉无力或酸痛等,15例患者同时合并其他免疫相关不良反应;19例患者好转,3例未好转,4例死亡。出现心肌炎时,所有患者均及时给予了糖皮质激素,2例植入了永久心脏起搏器。结论:临床在使用注射用卡瑞利珠单抗时,应做好常规监测和心脏功能相关基线检查,治疗期间应密切观察,一旦出现心肌炎症状,要尽早采取干预措施,保证患者用药安全。

关键词 注射用卡瑞利珠单抗;不良反应;免疫相关性心肌炎

Literature Case Analysis of Immune-Related Myocarditis Induced by Camrelizumab for Injection^Δ

SUN Xiaoli¹, BAI Wanjun², LIU Hong¹, FENG Xiaojie¹, WANG Ziyue¹, LIANG Ping¹, FENG Rui¹, HUO Liman¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics, treatment and outcome of immune-related myocarditis induced by carrilizumab for injection, so as to promote the safe application in clinic. **METHODS:** Wiley Online Library, Embase, PubMed, CBM, Wanfang Data, CNKI, VIP databases were retrieved to collect case report literature of immune-related myocarditis induced by carrilizumab for injection. The retrieval time was from the establishment of the database to Jul. 2024. Statistical analysis was performed on basic information, medication regimen and drug combination, complication, onset time of myocarditis, outcome and intervention in the included literature. **RESULTS:** A total of 25 articles were enrolled, including 26 patients, with 14 males and 12 females. The age distribution was from 45 to 79 years, with a mean age of 64.7 years. The clinical diagnosis was mainly lung cancer in 9 cases; 9 patients had previous medical history, 3 of which had a history of diabetes. There were 21 cases with drug combination. The onset of myocarditis in 11 patients was after the first administration cycle of carrilizumab for injection, and the earliest was 2 d after the first administration. The most common clinical manifestations included chest tightness, fatigue, dyspnea, muscle weakness or soreness, and 15 patients were combined with other immune-related adverse drug reactions. 19 patients were improved, 3 patients did not improve, and 4 patients died. When myocarditis developed, all patients were promptly given glucocorticoids, and two had a permanent pacemaker implanted. **CONCLUSIONS:** It is suggested that baseline examination and routine monitoring of cardiac function should be done well when patients are treated with camrelizumab for injection. Close observation should be made during

^Δ 基金项目:2022年度河北省医学科学研究重点课题计划项目(No. 20221338)

* 主管药师。研究方向:静脉药物配置中心药物配置及医院药学。E-mail: xiaolisun2008@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: huoliman2@126.com

treatment, once the patient is suspected to have immune-related myocarditis, early intervention should be taken to ensure the medication safety.

KEYWORDS Camrelizumab for injection; Adverse drug reaction; Immune-related myocarditis

注射用卡瑞利珠单抗是一种人类免疫球蛋白(IG)G4 单克隆抗体,是具有 Ig G4-kappa 人源化高亲和力的程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,通过与 PD-1 受体结合,可以增强效应 T 细胞的功能从而恢复机体的抗肿瘤免疫功能。注射用卡瑞利珠单抗于 2019 年 5 月经国家药品监督管理局批准上市,目前其药品说明书适应证为用于治疗复发或难治性典型霍奇金淋巴瘤和其他恶性肿瘤包括肝细胞癌、非小细胞肺癌、食管鳞癌和鼻咽癌等。注射用卡瑞利珠单抗临床使用过程中可能引发各种不良反应,最常见的不良反应为免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE),其中反应性皮肤毛细血管增生症发生率为 77.4%,内分泌疾病发生率为 32.9%,肝炎发生率为 10.5%,免疫相关性肺炎发生率为 4.1%,血小板减少症发生率为 1.5%、肾炎发生率为 1.0%,而心肌炎发生率仅为 0.2%^[1]。心肌炎发生率虽然较低,但却是一种罕见但可能危及生命的免疫治疗并发症,其后果较为严重^[2]。本研究通过检索文献,收集注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例进行统计分析,了解其临床特征,总结其发生特点,促进临床安全用药。

1 资料与方法

检索 Wiley Online Library、Embase、PubMed、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网、维普数据库等,检索时限为数据库建库至 2024 年 7 月。英文检索词为“camrelizumab”“cardiac toxicity”“myocarditis”和“cardiotoxicity”,中文检索词为“卡瑞利珠单抗”“心脏毒性”和“心肌炎”。获取注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例报道文献,剔除重复文献和疑似病例文献。汇总纳入文献中的患者基本信息、用药方案及联合用药、合并症、心肌炎发生时间、转归与干预等信息,使用 Excel 软件进行统计,分析注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的特点和规律。

2 结果

最终纳入文献 25 篇,其中英文文献 9 篇^[2-10],中文文献 16 篇^[11-26],涉及患者 26 例。

2.1 患者性别与年龄

26 例注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎患者中,男性患者 14 例(占 53.85%),女性患者 12 例(占 46.15%);年龄为 45~79 岁,平均年龄为 64.7 岁,其中≥60 岁的患者有 19 例,见表 1。

表 1 不同年龄段患者的性别分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
40~<50	0	2	2	7.69
50~<60	3	2	5	19.23
60~<70	6	6	12	46.15
70~79	5	2	7	26.92
合计	14	12	26	100.00

2.2 原发疾病和既往病史

26 例患者的临床诊断中,肺癌最多,共 9 例,其余依次为肝癌 5 例、食管癌 5 例。14 例患者未记录或未载明既往病史,1 例有吸烟史;有 9 例患者记录了既往病史,其中 3 例有糖尿病史,1 例为乙型肝炎小三阳,1 例为高血压合并重症肌无力,1 例为高血压合并心肌梗死病史,1 例为高血压合并慢性阻塞性肺疾病,1 例为肺结核合并慢性支气管炎合并支气管哮喘病史,1 例既往有动脉高血压病史。

2.3 用药方案及联合用药

26 例患者中,21 例患者记录了联合用药情况,其中联合注射用白蛋白紫杉醇+铂类药物 7 例,联合甲苯磺酸索拉非尼 3 例,联合甲磺酸阿帕替尼 2 例,联合注射用培美曲塞二钠+贝伐珠单抗注射液、注射用培美曲塞二钠+注射用顺铂、注射用培美曲塞二钠、紫杉醇注射液+注射用顺铂、注射用盐酸吉西他滨+注射用顺铂、依托泊苷注射液+卡铂注射液、甲磺酸仑伐替尼+替吉奥、盐酸安罗替尼+帕唑帕尼、红豆杉各 1 例。

注射用卡瑞利珠单抗的给药方案方面,除 5 例未详细记录外,其余均为静脉滴注给药 200 mg;给药频次方面,有 14 例患者按照每 3 周给药 1 次,2 例按照每 2 周给药 1 次。

2.4 心肌炎发生时间

26 例患者中,有 11 例患者免疫相关性心肌炎发生于用药第 1 个周期后,最早发生于首剂用药后 2 d;6 例发生于用药 2 个周期后;6 例发生于用药 3 个周期后;发生于用药 6 个周期后、11 个周期后和 12 个周期后各 1 例。

2.5 临床症状及免疫相关不良反应

26 例患者中,最常见的临床症状表现包括乏力 9 例,胸闷 9 例,肌肉无力或酸痛 8 例,呼吸困难 8 例,气短 6 例,气促 5 例,眼睑下垂 5 例,视物模糊或视力下降 4 例,还有部分患者伴有心悸(3 例)、胸痛(2 例)、咳嗽(2 例)、咳痰(2 例)、疲劳(1 例)、发热(1 例)、寒战(1 例)、腹胀(1 例)、恶心呕吐(1 例)等。有 15 例患者同时合并其他免疫相关性不良反应,其中,免疫性肌炎 5 例,重症肌无力 4 例,肝损伤 3 例,骨骼肌损伤 2 例,横纹肌溶解 1 例,心力衰竭 1 例,免疫性肝炎 2 例,甲状腺功能减退 1 例,反应性皮肤毛细血管内皮增生 1 例。

2.6 转归与干预措施

26 例患者中,19 例好转,3 例未好转,4 例死亡。出现心肌炎时,所有患者均及时给予了糖皮质激素如甲泼尼龙治疗,2 例患者植入了永久心脏起搏器,8 例患者联合应用了免疫球蛋白。

3 讨论

卡瑞利珠单抗作为人源化免疫球蛋白 G4 型的单克隆抗体,单次给药 200 mg 的清除率约为 0.5 L/d,消除半衰期约为 6 d,多次给药后,第 12 周达到稳态,稳态下的分布容积为

7.2 L。同时,卡瑞利珠单抗可靶向结合表达于 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞及树突细胞 (DC) 等表面的 PD-1,阻断其与表达于恶性肿瘤细胞、肿瘤浸润性树突细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、抗原提呈细胞等表面的程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 以及活化的巨噬细胞和 DC 表面的程序性死亡受体配体 2 (PD-L2) 之间的相互作用,解除 PD-1 通路介导的 T 细胞免疫抑制作用,进一步诱导 T 淋巴细胞的活化,重建机体免疫系统监测及杀灭肿瘤细胞的能力,最终发挥抗肿瘤作用。在心肌组织中,PD-L1 在受损的心肌细胞和浸润心肌的 CD8⁺ T 细胞上表达,PD-L1 的上调可能作为细胞因子的保护机制和心脏保护反应,以减少心脏在应激和疾病状态下 T 细胞介导的炎症反应,而 PD-1 缺乏会进一步增加 CD8⁺ T 细胞介导的心脏炎症和损伤以及 CD4⁺ 依赖性自身免疫性心肌炎的发生,表现为严重的心肌炎^[27-28]。因此,卡瑞利珠单抗等免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 致心肌炎发生的机制可能是心肌细胞和肿瘤中存在共同抗原,免疫治疗后由 T 细胞和巨噬细胞异常浸润心肌,从而诱发心肌炎,有研究报道 ICI 相关心肌炎的发生率为 0.09%~1.14%^[29-30]。

本研究纳入了 26 例注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎患者,其中男性患者 14 例 (占 53.85%),60~79 岁患者共 19 例 (占 73.08%),与文献报道类似^[31-32]。提示老年男性可能是使用注射用卡瑞利珠单抗时诱发心肌炎的高危人群。既往病史的统计中,有 9 例患者记录了既往病史,但大部分患者既往无心力衰竭、冠心病、高血压、糖尿病、血脂异常等病史,因此需要注意的是,对于即使没有心血管病史的患者,在免疫治疗期间仍然不能忽视这种潜在的心肌炎风险。分析注射用卡瑞利珠单抗致心肌炎的发生时间,有 23 例患者免疫相关性心肌炎发生于使用注射用卡瑞利珠单抗后的前 3 个周期。有研究结果表明,免疫相关性心肌炎的中位发病时间为开始 ICI 治疗后的 34 d^[30]。一项 101 例患者经 ICI 治疗后发生严重心肌炎的研究结果表明,心肌炎发病时间与 ICI 起始时间有关,严重心肌炎中位发病时间为 27 d (5~155 d)^[33]。一项包含 42 例病例的研究结果显示,33% 的心肌炎病例发生于单剂量 ICI 治疗后,29% 发生于 2 次剂量后;此外,该报道还提示绝大多数死亡病例也是在心肌炎发病前服用 1~2 次剂量^[34]。表明使用 ICI 治疗的早期阶段更容易导致免疫相关性心肌炎发生,免疫治疗早期应引起高度重视。

本研究中,免疫相关性心肌炎的临床首发症状以胸闷、乏力、呼吸困难、气短、气促、肌肉无力或酸痛为主,可能与样本量小及原发肿瘤为肺癌有关;其他经常出现的临床症状还包括胸痛、乏力和心悸等。因此,在应用注射用卡瑞利珠单抗治疗的患者中,如有明显的胸闷、气短及呼吸困难等症状时,需及时排除免疫相关性心肌炎。ICI 导致的心肌炎发作通常会呈现急性或爆发性,患者出现活动时呼吸困难、胸痛及下肢水肿等临床症状,并在数日或 1~2 周内迅速加重,甚至还会出现心源性休克或心脏骤停,导致各种致命性的心脏不良反应,同时可能伴随其他系统性损害出现,常见的系统性损害如重症

肌无力、骨骼肌肌炎和急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病等神经肌肉型损害^[11]。本研究发现,15 例患者同时合并其他免疫相关不良反应如免疫性肌炎、重症肌无力、骨骼肌损伤、肝损伤、横纹肌溶解、心力衰竭、免疫性肝炎、甲状腺功能减退、反应性皮肤毛细血管内皮增生,其中 3 例死亡病例均合并重症肌无力。

本研究结果显示,21 例患者有联合用药情况,如联合应用注射用白蛋白紫杉醇或紫杉醇注射液+铂类药物、注射用培美曲塞二钠+注射用顺铂或贝伐珠单抗注射液、注射用盐酸吉西他滨+注射用顺铂、依托泊苷注射液+卡铂注射液、甲苯磺酸索拉非尼、甲磺酸阿帕替尼、甲磺酸仑伐替尼+替吉奥、盐酸安罗替尼+帕唑帕尼、红豆杉等。ICI 联合蒽环类药物、血管内皮生长因子、注射用培美曲塞二钠、氟尿嘧啶注射液、卡培他滨和金属铂类药物是导致心肌炎发生的危险因素之一,均可能诱发缺血性心脏病等心脏毒性^[31-32]。因此,临床联合应用 ICI 与化疗药治疗时,应密切关注免疫相关性心肌炎的发生。

免疫相关性心肌炎通常会伴随心脏生物标志物异常、心电图的改变、室壁运动异常、射血分数降低以及其他系统损伤等情况,因此,建议患者开始免疫治疗后,连续进行心脏生物标志物或心功能相关检查,一旦出现免疫相关不良反应,及时干预。在绝大多数免疫相关性心肌炎患者中,肌钙蛋白水平通常会升高,且肌钙蛋白 I 水平与进展为重症心肌炎及死亡率升高具有正相关,因此,定期监测肌钙蛋白水平有助于早期干预并改善患者预后^[32]。另外,作为敏感性较高的心肌炎检测项目之一,心电图的变化对于诊断和监测免疫相关性心肌炎的进展也起着重要作用。根据《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》:G1 级反应,日常活动无症状,密切监测随访;G2 级反应,请心内科医师会诊,积极处置如高脂血症、高血压及糖尿病等基础疾病,并给予对症治疗;G3—4 级反应,永久停用免疫抑制剂,立即请心内科医师会诊,完善心肌损伤标志物 (肌钙蛋白和肌酸激酶) 及心电图检查,并给予大剂量糖皮质激素冲击治疗,心功能恢复至基线水平后逐渐减量。虽然糖皮质激素能够有效改善心肌炎患者的临床表现,减少心脏不良事件的发生,但并非对所有免疫相关性心肌炎患者都有效^[31]。G4 级反应,糖皮质激素治疗 24 h 无改善,可以考虑及时联合应用免疫球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白、英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯和他克莫司等,但英夫利昔单抗与心力衰竭有关,对于心功能为 III—IV 级且左心室射血分数≤35% 的中至重度心力衰竭患者,应谨慎使用或禁用^[35]。吗替麦考酚酯不推荐单独使用,通常与糖皮质激素联合应用^[35]。免疫抑制剂他克莫司通过与免疫亲和蛋白形成复合物来阻止 T 细胞活化和增殖,免疫亲和蛋白与细胞内钙调神经磷酸酶相互作用,抑制促炎细胞因子基因的表达,常与肾上腺皮质激素联合应用,对心脏免疫排斥反应能够起到良好作用^[36]。

总之,早期发现、及时干预对于免疫治疗引起的心肌炎至关重要。首先,应详细了解患者疾病史,了解有无心血管疾病

或自身免疫性疾病,在药物治疗早期,关注出现胸闷、胸痛、心悸、气促、乏力等症状;此外,临床还应进行基线心电图和肌钙蛋白检查;对于高危患者,在治疗的前2个周期定期监测肌钙蛋白水平。临床药师应加强对患者的用药教育,使患者了解免疫相关性心肌炎的常见症状。总之,一旦发生可疑心脏损失,及时干预并尽早治疗。

参考文献

[1] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.

[2] CHEN Y K, JIA Y J, LIU Q H, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8512-8517.

[3] ZHANG C, QIN S, ZUO Z. Immune-related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document analysis[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(6): 1350-1356.

[4] GAO L L, LI X M, GUO Z J, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myasthenia gravis overlap syndrome: a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(49): e32240.

[5] ZHAO L Z, LIU G, LI Q F, et al. A case of carrelizumab-associated immune myocarditis[J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(1): 496-497.

[6] BAI J, LI D, YANG P D, et al. Camrelizumab-related myocarditis and myositis with myasthenia gravis: a case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 778185.

[7] MEI H R, WEN W, FANG K, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis and myositis in liver cancer patients: a case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1088659.

[8] LIU Z J, FAN Y M, GUO J, et al. Fulminant myocarditis caused by immune checkpoint inhibitor: a case report and possible treatment inspiration [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(3): 2020-2026.

[9] LONG H D, DU Y P, WANG L Y, et al. Successful management of camrelizumab-induced immune-checkpoint-inhibitors-related myocarditis[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2024, 30(3): 597-604.

[10] ZHANG B, GYAWALI L, LIU Z, et al. Camrelizumab-related lethal arrhythmias and myasthenic crisis in a patient with metastatic thymoma[J]. *Case Rep Cardiol*, 2022, 2022: 4042909.

[11] 闫丽荣, 陈刚. 1例卡瑞利珠单抗致重度心肌炎不良反应及临床分析[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 136-140.

[12] 杨翠, 毕红朋, 余越. 卡瑞利珠单抗致严重免疫性心肌炎1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(2): 219-221.

[13] 倪晨旭, 张岩, 祝德秋, 等. 临床药师参与1例卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎病例分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(4): 237-239, 247.

[14] 邱刚, 宋美琳, 张迪, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎1例[J]. *中国药物与临床*, 2023(1): 50-52, 后插4-后插6.

[15] 田媛, 翁丹卉, 周婷. 卡瑞利珠单抗治疗复发性子宫颈癌引发免疫性心肌炎1例[J]. *安徽医学*, 2023, 44(6): 743-745.

[16] 张扬, 曾芳, 刘易慧. 卡瑞利珠单抗致肌炎心肌炎肝损伤及重症肌无力1例[J]. *医药导报*, 2023, 42(9): 1421-1423.

[17] 李梦娇, 梁平, 单彬, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性多器官

损伤一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(4): 85-88.

[18] 梁颖琦, 陈思颖, 侯鹏程, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎的用药监护[J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25(10): 629-632.

[19] 李琳, 刘文辉, 刘艺平, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关骨骼肌和心肌损伤[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(8): 447-448.

[20] 孙莹, 顾永丽, 杨广胜, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(5): 268-270.

[21] 曹园园, 罗小岚, 刘启明, 等. 红豆杉诱发卡瑞利珠单抗相关心肌炎1例[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(2): 189-190.

[22] 王琦, 原伟, 温化冰, 等. 卡瑞利珠单抗治疗食管癌致免疫性心肌炎1例[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(2): 201-202.

[23] 杨蓓蓓, 万宁, 刘子昀, 等. 卡瑞利珠单抗致1例肺癌患者免疫性心肌炎的药学监护[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(5): 327-331.

[24] 张维, 艾超, 冀召帅, 等. 1例卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎并文献分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(17): 118-121.

[25] 周昔程, 蔡和策, 邱刚, 等. 卡瑞利珠单抗致心力衰竭1例[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(6): 427-429.

[26] 关平, 胡伟, 叶涛. 老年肺癌免疫检查点抑制剂引起心肌炎1例[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(5): 1086-1088.

[27] SURY K, PERAZELLA M A, SHIRALI A C. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(9): 571-588.

[28] TARRIO M L, GRABIE N, BU D X, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis [J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 4876-4884.

[29] 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.

[30] 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.

[31] 黄光明, 贺盛发, 黄振光, 等. 15例帕博利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例分析[J]. *中国药房*, 2021, 32(6): 729-735.

[32] 刘丽华, 丁玲, 王阳洋, 等. 国产程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂相关心肌炎的文獻病例分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(10): 694-699.

[33] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.

[34] 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.

[35] 蔡丽娟, 苏惠敏, 雷巧. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(10): 1144-1146.

[36] GUETA I, MARKOVITS N, YARDEN-BILAVSKY H, et al. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplant [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(10): 2571-2578.

(收稿日期:2024-02-23 修回日期:2024-09-01)