

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.068

· 指南解读 ·

2023 版 CSCO 肿瘤心脏病学指南中化疗及免疫治疗心脏毒性的更新要点解读

孙涛

大连理工大学附属肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院乳腺内科一病区, 辽宁 沈阳 110042

通信作者: 孙涛, E-mail: jianong@126.com

摘要: 2023 年 4 月, 中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 肿瘤心脏病学专家委员会发布了《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤心脏病学指南 2023》(简称 2023 版指南)。该指南在《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021》的基础上首次更新并更名。指南的更新从既往聚焦心血管毒性防治, 拓展为肿瘤心脏病学, 将肿瘤患者的全程管理纳入重要考量, 倡导对具有心血管疾病风险因素或已有心血管疾病的肿瘤患者提供恰当的预防和监测计划, 改进肿瘤治疗相关心血管毒性 (cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTR-CVT) 的预防、诊断、治疗和管理措施, 以保障抗肿瘤治疗的安全性并改善患者预后。2023 版指南纳入了更加夯实和更加前沿的循证医学证据, 为临床实践提供了参考, 成为临床医师不可或缺的“口袋书”。

关键词: 肿瘤心脏病学; 化疗; 免疫治疗; 中国临床肿瘤学会

Interpretation of updates of 2023 CSCO guidelines for oncology cardiology: chemotherapy and immunotherapy section

Sun Tao

Department of Breast Medical 1, Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China

Corresponding to: Sun Tao, E-mail: jianong@126.com

Abstract: In April 2023, Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Expert Committee on Oncology Cardiology issued the 2023 CSCO oncology cardiology guidelines which were updated and renamed for the first time on the basis of the 2021 CSCO oncology cardiology guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular toxicity. The guidelines have been updated from the previous focus on the prevention and treatment of cardiovascular toxicity to oncology cardiology. The 2023 edition takes the whole-process management of cancer patients as an important consideration, advocates appropriate prevention and surveillance programs for tumor patients with cardiovascular disease risk factors or existing cardiovascular diseases, and enhances the prevention, diagnosis, treatment and management of cancer therapy-related cardiovascular toxicity (CTR-CVT) to guarantee the safety of anti-tumor therapy and improve prognosis. The 2023 edition of the CSCO oncology cardiology guidelines incorporates more solid and cutting-edge evidence-based medical evidence, provides a reference for clinical practice, and is an indispensable “pocket book” for clinicians.

Key words: oncology cardiology; chemotherapy; immunotherapy; Chinese Society of Clinical Oncology

2023 年 4 月 21 日至 22 日, 由中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合主办的 CSCO 指南会在广州盛大召开。肿瘤心脏病学专家委员会发布了《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤心脏病学指南 2023》(后文简称 2023 版指南)^[1]。

其在《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021》的基础上^[2]首次更新并更名为 CSCO 肿瘤心脏病学指南。2023 版指南的更新从既往聚焦心血管毒性防治, 拓展为肿瘤心脏病学, 将肿瘤患者的全程管理纳入重要考量, 满足肿瘤心脏病学的发展, 与国际《2022

ESC 肿瘤心脏病指南》接轨^[3]。2023 版指南在肿瘤治疗相关心血管毒性 (cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTR-CVT) 的预防、诊断、治疗和管理措施多方面均有更新,同时新增了“抗血管治疗的心血管毒性”及“小分子靶点的心血管毒性”等。化疗心脏毒性新增他汀类预防,免疫治疗心脏毒性新增嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 及免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗的监测方案等,以期更好地实现患者的全程管理。笔者结合最新前沿和坚实的循证医学进展对于化疗和免疫治疗相关心脏病毒性部分进行解读。

1 CTR-CVT 定义

2023 版指南首先更新并明确了肿瘤治疗相关心脏功能不全障碍 (cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTRCD) 和 CTR-CVT 的定义。CTRCD 涵盖了广泛的因肿瘤治疗 (包括化疗、靶向药物、免疫治疗和放疗) 所带来的心脏表现,如心脏损伤、心肌病和心力衰竭; CTR-CVT 包括 CTRCD、冠状动脉疾病、瓣膜性心脏病、心律失常、高血压、血栓形成与血栓栓塞性疾病、外周动脉疾病与卒中周围动脉疾病、出血并发症、肺动脉高压和心包疾病。该定义与国际《2022 ESC 肿瘤心脏病指南》接轨^[3]。在 2022 年欧洲心脏病学大会上,《2022 ESC 肿瘤心脏病指南》发布并对肿瘤心脏病学的基本概念、学科定位、发展方向及各类 CTR-CVT 进行梳理^[3]; 肿瘤心脏病学 (cardio-oncology) 一词首次直接出现在国际心血管疾病诊疗指南标题中,体现了各国学者对该学科形成和发展的高度认可,可被认为是该领域在临床实践层面的一座里程碑。因此,2023 版指南直接更名为 CSCO 肿瘤心脏病学指南。

2 化疗药物与心血管药物相互作用

肿瘤心脏病患者往往需要接受复杂的药物治疗,药物间复杂的相互作用可能增强或减弱预期的治疗效果,降低心血管治疗和抗肿瘤治疗的有效性和安全性^[4]。药物体内相互作用方式包括药动学相互作用和药效学相互作用。药动学的相互作用主要涉及细胞色素 P450 酶系统和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 转运系统,从而影响药物的吸收、分布、代谢和排泄 4 个环节。药效学相互作用主要是由于联合使用的药物在作用机制上

存在协同或拮抗等进而影响药效或者产生毒性 (例如有相似肝毒性的 2 种药物的联合应用)。

蒽环类化疗药物多柔比星避免合用细胞色素 P450 2D6 (cytochrome P450 2D6, CYP2D6)、CYP3A4 和 (或) P-gp 抑制剂 (维拉帕米),避免合用 CYP3A4 强诱导剂 (心血管药物无); 避免合用其他延长 QT 间期的药物; 抗微管类紫杉醇和长春新碱避免合用 P-gp 抑制剂; 拓扑异构酶 I 抑制剂伊立替康避免合用 P-gp 强抑制剂、UGT1A1 强抑制剂和 UGT1A9 强抑制剂 (心血管药物无),谨慎合用 UGT1A1 强诱导剂和 UGT1A9 强诱导剂 (心血管药物无),如必须合用,加强监测药品疗效及不良反应。抗代谢药卡培他滨谨慎合用治疗指数窄或敏感的 CYP2C9 底物 (华法林)。同步也应关注药效学相互作用的化疗药物与心血管药物,并提出了化疗药物与心血管药物相互作用的情况及相应建议。临床已证实延长 QT 间期药物、抗肿瘤药物 (包括三氧化二砷、多柔比星、克唑替尼和瑞博西利等) 与心血管药物 (包括胺碘酮、普鲁卡因胺、奎尼丁、索他洛尔、多非利特、伊布利特、决奈达隆、氟卡尼、丙比胺和苧普地尔) 存在药效学相互作用^[5]。

3 化疗相关心脏毒性指南更新

CTR-CVT 诊疗总则建议所有新确诊肿瘤患者抗肿瘤治疗前基线以及治疗期间根据不同心血管毒性风险、肿瘤类型、肿瘤分期和治疗方案给予分层心血管毒性监测^[6]。接受具有潜在心肌毒性肿瘤治疗的患者,超声心动图、生物标志物心肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) / 心肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 和 B 型利钠肽原 (B-type natriuretic peptide, BNP) / N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-BNP, NT-proBNP) 和心电图监测频率有更新。建议在潜在心脏毒性抗肿瘤治疗后或心脏受照射的放疗的肿瘤幸存者基线和第 1 年进行肿瘤治疗相关心血管风险评估 (包括体格检查、血压、血脂糖化血红蛋白、心电图和利钠肽) 和心血管风险管理,并后续建立长期随访管理计划。针对高 / 极高风险人群建议治疗期间转诊心内科并进行心血管疾病预防,抗肿瘤治疗完成 3 个月和 1 年后评估心血管风险,之后每年行心血管风险随访评估; 治疗完成 1、3 和 5 年后行经胸超声心动图检查,此后每 5 年行经胸超声心动图检查。心血管毒性风险的初始评估由肿瘤科医师进

行, 存在风险因素者建议肿瘤心脏病多学科诊疗团队多学科会诊再次评估, 权衡治疗获益与风险后决定是否进行心脏保护治疗及更换低心血管毒性替代方案。高剂量蒽环类药物、ICIs [程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂]、基线伴有心血管疾病、基础疾病和年龄等风险因素可能与心血管毒性存在关联。

新增“治疗类型为所有”的预防措施“积极处理心血管风险因素”, 证据级别为C, 推荐等级为I级。对于拟应用潜在心血管毒性抗肿瘤治疗且具有心血管毒性中高风险的患者, 为降低其心血管毒性的发生风险, 建议进行一级预防。通过限制累积剂量、给药方式和心脏保护药物预防蒽环类化疗药物心血管毒性。累积剂量与蒽环类药物的心血管毒性相关, 由于个体差异, 用药全程需严密监测心血管毒性。血浆峰值浓度与蒽环类药物心血管毒性有关, 改变给药方式如持续静脉输注能够降低成年肿瘤患者的血浆峰值浓度。紫杉醇可减少蒽环类药物的清除, 增加其心血管毒性风险, 因此建议联用时蒽环类药物先于紫杉醇输注, 分开输注, 多柔比星的累积剂量 $\leq 360 \text{ mg/m}^2$ 。新型改良结构的脂质体制剂 (如脂质体多柔比星) 可以通过提高药物在肿瘤组织的浓度以及减少其在骨髓和心脏正常组织中的分布来减少心血管毒性的发生, 可作为心血管毒性高风险或拟接受高剂量蒽环类药物治疗成年肿瘤患者的替代方案, 但有待于更多临床研究证实。使用该类药物时仍建议联合使用心脏保护药物 (如右雷佐生) 以提高心脏安全性。研究表明, 右雷佐生用于蒽环类药物化疗患者心血管毒性的一级预防, 可降低蒽环类药物所致心力衰竭的风险, 并且不影响抗肿瘤治疗疗效和死亡风险^[7]。因此对于应用蒽环类药物且心血管毒性中高危患者, 建议应用右雷佐生。

新增蒽环类化疗药物心血管毒性的一级预防推荐使用他汀类药物。其推荐依据主要是基于2021年发表的一项研究^[8]。该研究对登记数据库中2007年至2017年期间在加拿大安大略省接受蒽环类药物或曲妥珠单抗治疗的年龄 ≥ 66 岁且无心力衰竭病史的新诊断早期乳腺癌女性进行回顾性队列分析, 对接受蒽环类药物治疗的女性根据他汀类药物的暴露情况进行1:1倾向性评分匹配,

他汀类药物暴露的患者5年心力衰竭住院报告的累积发生率为1.2%, 未暴露的患者为2.9%。在蒽环类药物队列中, 与他汀类药物相关的病因特异性危险比为0.45 (95% CI: 0.24~0.85, $P=0.01$)。他汀类药物能够降低接受蒽环类药物或曲妥珠单抗治疗的早期乳腺癌女性患者的心力衰竭发生风险。

氟尿嘧啶类药物心血管毒性的预防措施可采用药物替代治疗和应用钙通道阻滞剂或硝酸酯类心脏保护药物。雷替曲塞是一种特异性胸苷酸合成酶抑制剂, 不经双氢嘧啶脱氢酶代谢, 可减少心血管毒性代谢产物积累。2012年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会上公布的ARCTIC研究显示, 晚期结直肠癌患者出现氟尿嘧啶类药物相关心血管毒性后, 更换雷替曲塞治疗未见心血管毒性再发^[9]。ESMO指南推荐雷替曲塞作为因心血管毒性不适合氟尿嘧啶化疗的结直肠癌患者的标准替代方案^[10]。国内多中心IV期研究同样证实, 在不耐受或不适合氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗的晚期结直肠癌中应用雷替曲塞替代治疗心脏安全性较好^[11]。

新增化疗相关心功能不全的监测方案。无症状心血管毒性的处理原则是应用蒽环类药物化疗, 如出现cTnI升高, 服用血管紧张素酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 类药物可降低CTRCD的发生风险。CECCY研究表明, 卡维地洛可预防蒽环类药物相关的cTnI升高^[12]。一项纳入120例乳腺癌患者的研究提示, 蒽环类药物相关的左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低, 如不给予药物治疗, LVEF恢复的概率 $<10\%$; 如接受ACEI (或联合卡维地洛), LVEF部分恢复的可能性 $>50\%$; 如能早期治疗 (6个月内), 心脏事件风险更低, 临床获益更大。近期有报道血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) 沙库巴曲缬沙坦钠可改善蒽环类药物相关心肌损害患者的心功能, 未来需大样本研究证实^[13]。目前, 钠-葡萄糖共转运体蛋白2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT-2) 抑制剂恩格列净可减轻多柔比星治疗相关的心肌细胞炎性反应、纤维化、铁死亡及凋亡, 可减轻多柔比星治疗相关的心肌损伤和预防心功能的降低^[14]。并有回顾性临床研究提示, 应用蒽环类药物的肿瘤患者, 同时应用SGLT-2抑制剂, 可降低心脏事件的发生率^[15]。对于症状性心血管毒性的处理原则是所

有 LVEF 降低的心力衰竭患者均应使用 ACEI, 除非有禁忌证或不能耐受。血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 推荐用于不能耐受 ACEI 的患者。对于纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能 II~III 级和 (或) 有症状的 LVEF 降低的心力衰竭患者, 若能够耐受 ACEI/ARB, 推荐以 ARNI 替代 ACEI/ARB, 以进一步减少心力衰竭的发病率及死亡率。LVEF 降低的心力衰竭患者长期应用 β 受体阻滞剂能改善症状和生活质量, 降低死亡、住院和猝死风险。

4 免疫治疗相关心脏毒性指南更新

ICIs 相关心脏毒性属于罕见免疫相关性不良反应, 以心肌炎最为常见, 约占 50.8%^[15]。国外回顾性大型调查研究显示, 心肌炎的发生率为 1.14%, 单用 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂治疗心肌炎的发生率分别为 0.5%、2.4% 和 3.3%, PD-1 和 CTLA-4 及 PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂联合治疗发生率为 2.4% 和 1%^[16], 真实世界中的发生率可能被低估。心肌炎中位发病时间为治疗第 17~34 天, 约 80% 发生在治疗前 3 个月, 死亡率高达 46%, 接受 ICIs 联合治疗者死亡风险更高^[17-18]。心肌炎临床上可呈无症状、轻微症状、明显症状或暴发性, 初起症状多为非特异性, 如乏力、心悸和气短等, 严重者可出现端坐呼吸、周围性水肿、心源性休克和心脏骤停。部分患者可合并其他免疫相关不良事件, 以合并重症肌无力或肌炎最为常见^[17]。可疑免疫性心肌炎者需要与其他心血管疾病进行鉴别诊断。cTn 是心肌炎可靠的早期标志物, 敏感度高达 90%, cTn ≥ 1.5 ng/mL 提示预后欠佳, 70% 的心肌炎可出现 BNP/NT-proBNP 升高。90% 心肌炎伴有心电图异常, 以房室传导阻滞较具有特异性。超声心动图是评估心功能的首选无创检查手段, 但仅 50% 的心肌炎合并 LVEF 下降, 整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 下降可能是更敏感的心功能评估指标^[19-20]。心内膜心肌活检是确诊心肌炎的金标准, 特异度较高, 但由于心肌炎受累心肌多为斑片状散在分布, 故敏感度较低, 且为侵入性操作可导致心脏穿孔, 更新由 I 级推荐降为 II 级推荐检查。

免疫治疗心脏毒性的处理原则, 在出现 G1 级别相关毒性时新增 “II 级推荐: 建议所有疑似 ICIs 相关心肌炎的患者中断 ICIs 治疗”。由于 ICIs 相关心肌炎可能导致危及生命的恶性心律失常或合并

心力衰竭的暴发性心肌炎^[21-23], 建议所有可疑及确诊的所有级别心肌炎均暂停 ICIs 治疗, 并启动肿瘤心脏病团队多学科会诊制定个体化治疗方案。 $\geq$ G2 级别的严重心脏毒性停用 ICIs 同时尽早启动高剂量糖皮质激素治疗, 加强心脏症状管理, 激素难治性患者必要时加用免疫抑制剂, G3/G4 级别需永久停用 ICIs, 重症监护, 生命支持^[24-26]。尽早使用糖皮质激素是 ICIs 相关心肌炎治疗成功的关键, 可降低主要心血管不良事件发生率并改善预后^[27]。在出现 G3/G4 级别相关毒性时, I 级推荐中详细描述激素治疗策略: “立即给予甲泼尼龙冲击治疗 500~1 000 mg/d, 持续 3d, 心功能恢复至基线后改为甲泼尼龙 1 mg/(kg·d), 此后缓慢减量至少 4~6 周后停药 (必要时 6~8 周)”。严重心肌炎患者如果糖皮质激素治疗 24 h 无缓解, 应尽早考虑使用免疫抑制剂 (如英夫利昔单抗、他克莫司和霉酚酸酯)、抗胸腺细胞球蛋白、免疫球蛋白和血浆置换, 可降低重症患者死亡风险, 中重度合并心力衰竭者避免使用英夫利昔单抗^[28-29]。由于潜在暴发性和致死性可能, ICIs 相关心脏毒性恢复后能否重启 ICIs 仍有争议, 需结合毒性级别、ICIs 疗效和是否有合适替代方案等因素综合权衡。其中, G3/G4 级别及出现显著传导异常或室性心律失常者不建议重启免疫治疗^[30-31], G1/G2 级别能否 ICIs 再挑战仍有待于更多循证医学证据。免疫治疗心脏毒性及机制部分, “新增 CAR-T 治疗” 和 “ICIs” 的监测方案, 明确超声心动图、生物标志物及心电图的监测及频率。

心血管毒性风险是一个动态变量。建议对所有接受潜在心血管毒性抗肿瘤治疗的患者进行基线心血管风险评估: 有助于肿瘤学团队在制定抗肿瘤方案时考虑到心血管风险, 方便对患者进行心血管风险教育, 并促进心血管监测和随访策略的个性化诊治措施。将肿瘤患者的心血管生物学特点转化为临床诊断及管理的工具, 共同改善肿瘤及心血管疾病的结局。

参考文献:

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤心脏病学指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

- [3] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229–4361.
- [4] Paris S, Tarantini L, Navazio A, et al. Cardio-oncology: The new frontier of clinical and preventive cardiology[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2020, 90(2): 369–384.
- [5] Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, et al. Different cardiotoxicity of palbociclib and ribociclib in breast cancer: Gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications[J]. *BioDrugs*, 2019, 33(6): 613–620.
- [6] Adhikari A, Asdaq SMB, Al Hawaj MA, et al. Anticancer drug-induced cardiotoxicity: Insights and pharmacogenetics[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(10): 970.
- [7] Marty M, Espié M, Llombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(4): 614–622.
- [8] Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline- or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: A propensity score-matched cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(2): e018393.
- [9] Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: An audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 117–121.
- [10] Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2479–2516.
- [11] Kanduri J, More LA, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4): 399–405.
- [12] Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2281–2290.
- [13] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8): 474–502.
- [14] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760–789.
- [15] Gongora CA, Drobni ZD, Quinaglia Araujo Costa Silva T, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracyclines[J]. *J Am Coll Cardiol HF*, 2022, 10(8): 559–567.
- [16] Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1739–1747.
- [17] Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 171–190.
- [18] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447–458.
- [22] 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.
- [23] Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18): 1733–1743.
- [24] Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Oncologist*, 2018, 23(8): 879–886.
- [25] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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.
- [26] 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:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.069

· 基础研究 ·

左金丸醇提物调控糖代谢改善结肠癌细胞西妥昔单抗抵抗的作用机制

李赞¹, 卫真真¹, 王子元², 李春浦³, 张玉丽⁴, 张梦婕⁴, 史文斐⁵, 汤庆丰¹, 朱惠蓉³, 隋华¹

1. 上海市第一人民医院嘉定医院 / 上海市嘉定区江桥医院实验医学中心, 上海 201803; 2. 上海中医药大学附属曙光医院病理科, 上海 201203; 3. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科, 上海 201203; 4. 上海市第一人民医院嘉定医院 / 上海市嘉定区江桥医院中医科, 上海 201803; 5. 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤临床医学中心, 上海 200071

通信作者: 隋华, E-mail: syh0808@163.com

摘要: **目的** 探讨左金丸醇提物通过能量代谢糖酵解对人结肠癌细胞西妥昔单抗 (cetuximab, CET) 抵抗的调节机制。**方法** 将人结肠癌 SW620 细胞分为对照组、CET 组和左金丸醇提物联合 CET 组, CET 组加入含有 100 μ L 不同浓度 (0.5、1、2、4 和 8 mg/mL) 的 CET 的培养液, 左金丸醇提物联合 CET 组加入含有 100 μ L 不同浓度 (0.5、1、2、4 和 8 mg/mL) 的 CET 以及 50 μ g/mL 左金丸醇提物的培养液, 对照组不作处理, 每组设 4 个复孔。培养 24、48 和 72 h 后采用 Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 法检测细胞增殖。应用 Western blot 法检测各组表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、磷酸化 EGFR (phosphorylated EGFR, p-EGFR)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、p-Akt、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 p-mTOR 等 EGFR 通路上下游蛋白的表达情况。采用相关试剂盒分别检测细胞葡萄糖摄取、乳酸产生量和 ATP 含量。Seahorse 能量代谢检测仪检测细胞的基础耗氧率 (oxygen consumption rate, OCR)、细胞外酸化率 (extracellular acidification rate, ECAR) 和代谢表型变化。**结果** 左金丸醇提物对 SW620 细胞的增殖作用呈浓度及时间依赖性, 72 h 的 IC_{50} 为 62.59 μ g/mL, 本研究采用低于该值的无毒剂量 50 μ g/mL。与 CET 组比较, 左金丸醇提物联合 CET 组在 24、48 和 72 h 时对细胞增殖的抑制作用均增强, 且呈时间依赖性, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 并伴随着 EGFR、Akt 和 mTOR 等蛋白磷酸化表达的下调 (均 $P < 0.01$)。与对照组比较, CET 组和左金丸醇提物联合 CET 组的葡萄糖摄取量、乳酸产生量、ATP 含量及 ECAR 均降低 (均 $P < 0.05$)。与 CET 组比较, 左金丸醇提物联合 CET 组的葡萄糖摄取量、乳酸产生量、ATP 含量及 ECAR 也均下降 (均 $P < 0.05$)。**结论** 左金丸醇提物联合 CET 抑制人结肠癌 SW620 细胞增殖具有协同作用。左金丸醇提物可能通过调控人结肠癌细胞糖酵解以及降低 p-EGFR、p-Akt 和 p-mTOR 等蛋白表达来逆转 CET 耐药。

关键词: 结肠癌; 西妥昔单抗; 耐药; 糖酵解; 左金丸醇提物

基金资助: 国家自然科学基金 (81973808, 81874399); 上海市科委资助项目 (21S21901400); 上海市卫生健康委员会资助项目 (202140198); 上海市第一人民医院嘉定分院医院科技计划项目 (202126A, 202138B, 202133A, 202139B, 202231B)

[27] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: Management of immunotherapy related toxicities, version 1. 2020[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2020, 18(3):230-241.

[28] Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak 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.

[29] Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using

personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: Proof of concept[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e004699.

[30] 吴斯谨, 刘晓航, 吴炜, 等. 托珠单抗治疗免疫检查点抑制剂相关心肌炎 1 例[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(4): 397-400.

[31] Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2375-2376.

(收稿日期: 2023-05-31)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.068>