

· 实验研究 ·

超声联合血清学检测评估卡瑞利珠单抗所致乳腺癌大鼠心脏功能损伤的实验研究

潘福治 叶冬嫒 郑华川 于 韬

摘 要 **目的** 应用超声联合血清学检测评估卡瑞利珠单抗所致乳腺癌大鼠心脏功能损伤情况。**方法** 选取 7~8 周龄 SPF 级雌性 SD 大鼠 32 只,均于右侧腹股沟区皮下注射 MADB-106 大鼠乳腺癌细胞建立乳腺癌大鼠模型,并将其随机分为 4 组(对照组、A 组、B 组、C 组),每组 8 只。其中 A 组、B 组、C 组大鼠分别腹腔注射卡瑞利珠单抗 5 mg、10 mg、20 mg(溶于 0.5 ml PBS 缓冲液中);对照组大鼠腹腔注射等量 PBS 缓冲液,均连续注射 6 次,每次注射间隔 20 d。应用超声检测实验用药前后大鼠心脏功能参数,包括左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(FS)、Tei 指数。末次超声检查后于大鼠麻醉状态下经心脏负压采血 2~10 ml,检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、脑钠肽前体(NT-proBNP)及程序性死亡受体 1(PD-1)抗体浓度。比较各组大鼠上述参数的差异。采血结束后,即刻解剖各组大鼠,计算并比较心脏脏器系数。**结果** 所有大鼠实验期间均存活,成瘤率为 100%。与实验用药前比较,C 组实验用药后 LVEF、FS 均降低,Tei 指数升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);对照组、A 组、B 组实验用药前后 LVEF、FS、Tei 指数比较差异均无统计学意义。与对照组、A 组、B 组比较,C 组实验用药后 LVEF、FS 均降低,Tei 指数升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与对照组、A 组、B 组比较,C 组 IL-6、TNF- α 、NT-proBNP 及 PD-1 抗体浓度均升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);对照组、A 组、B 组 IL-6、TNF- α 、NT-proBNP 及 PD-1 抗体浓度比较差异均无统计学意义。各组大鼠心脏脏器系数比较差异无统计学意义。**结论** 卡瑞利珠单抗可导致乳腺癌大鼠心脏功能损伤,且存在剂量依赖性,但不会影响心脏脏器系数;应用超声联合血清学检测可以评估乳腺癌大鼠心脏功能损伤情况。

关键词 超声检查;血清学检测;心脏功能;卡瑞利珠;乳腺癌;大鼠

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Experimental study on the evaluation of cardiac function damage induced by carfilzomib in rats with breast cancer using ultrasound combined with serological detection

PAN Fuzhi, YE Dongman, ZHENG Huachuan, YU Tao

Department of Medical Imaging, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenyang 110042, China

ABSTRACT **Objective** To assess the cardiac function damage induced by camrelizumab in rats with breast cancer using ultrasound combined with serological detection. **Methods** A total of 32 aged 7~8 weeks female SPF SD rats were subcutaneously injected with MADB-106 rat mammary carcinoma cells to establish a breast cancer model in the right inguinal region. The rats were randomly divided into four groups (control group, group A, group B, group C), with 8 rats in each group. Rats in the group A, B, C were successively injected with 5 mg, 10 mg, and 20 mg of Camrelizumab (dissolved in 0.5 ml PBS buffer), respectively. Rats in the control group received intraperitoneal injections of the same dose of PBS buffer. All groups were injected 6 times consecutively, with an injection interval of 20 d. Cardiac function parameters before and after the administration of the experimental drugs, including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular brachyaxis fraction shortening (FS), and

作者单位:110042 沈阳市,中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院医学影像科(潘福治、叶冬嫒、于韬);承德医学院附属医院中心实验室(郑华川)

通讯作者:于韬, Email: yutao@cancerhosp-ln-cmu.com

Tei index were detected by ultrasound. After the last ultrasound examination, blood samples ranging from 2 to 10 ml were collected under cardiac negative pressure during anesthesia to measure the concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and programmed death receptor-1 (PD-1) antibody. The differences of above parameters among the groups were compared. After the completion of blood collection, the rats in each group were dissected immediately, and the cardiac organ coefficients were calculated and compared. **Results** All SD rats survived during the experiment, and the tumor formation rate was 100%. Compared with the pre-experimental drug administration, the LVEF and FS in the group C were decreased after the administration of the experimental drug, while the Tei index was increased, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the LVEF, FS, and Tei index before and after the administration of the experimental drug among the control group, group A and group B. Compared with the control group, group A and group B, the LVEF and FS in the group C were decreased after the administration of the experimental drug, and the Tei index was increased, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with the control group, group A and group B, the concentrations of IL-6, TNF- α , NT-proBNP and PD-1 antibody in the group C were increased, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the concentrations of IL-6, TNF- α , NT-proBNP, and PD-1 antibody among the control group, group A and group B. There were no statistically significant differences in the cardiac organ coefficients among the groups. **Conclusion** Camrelizumab can induced cardiac function damage in SD rats, in a dose-dependent manner, but it does not affect the cardiac organ coefficient. The application of ultrasound combined with serological detection can assess the cardiac function damage in rats with breast cancer.

KEY WORDS Ultrasonography; Serological detection; Cardiac function; Camrelizumab; Breast cancer; Rats

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是一类新型药物, 可帮助免疫系统有效识别靶向癌细胞, 改善多种癌症患者的预后^[1]。随着 ICIs 在临床的广泛应用, 其引起的各脏器损害导致的不良反应逐渐凸显。在 ICIs 引起的各种心脏毒性中, 心肌炎因高发病率和死亡率高被报道最多, 其他表现如心脏病、心律失常、急性冠状动脉综合征和血管炎也有相关报道^[2]。由于 ICIs 相关心肌炎随时可能危及患者生命, 需要临床高度重视并密切关注, 但其诊断的复杂性及临床表现的多样性导致确诊和鉴别均有一定难度^[2]。尽管 ICIs 相关心脏毒性的机制尚未明确, 但有动物实验^[3-4]显示 T 细胞过度增殖并可浸润心脏, 导致心肌细胞损伤, 提示炎症细胞浸润可导致心肌组织损伤。基于此, 本研究选取雌性 SD 大鼠作为实验对象, 通过注射 MADB-106 大鼠乳腺癌细胞建立乳腺癌大鼠模型, 并应用超声联合血清学检测评估注射不同浓度卡瑞利珠单抗的乳腺癌大鼠的心脏功能参数和血清学参数变化, 旨在探讨临床上常见 ICIs 类药物卡瑞利珠单抗对乳腺癌大鼠心脏功能损伤情况。

材料与方法

一、实验动物和主要实验材料、仪器

1. 实验动物: 选取 7~8 周龄 SPF 级雌性 SD 大鼠

32 只, 体质量约 200~250 g, 均购自北京华阜康实验动物中心 (批号: RB5595-224429)。饲养于承德医学院附属医院动物部 SPF 级动物房, 饲以高压灭菌水和饲料, 饲养室温度为 $(23 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 $(56 \pm 10)\%$, 光照 12 h, 明暗交替。本实验经我院医学伦理委员会批准 (批准号: KY20231202)。

2. 主要实验材料及仪器: PBS 缓冲液 (上海源培生物科技股份有限公司); RPMI 1640 培养基 (美国康宁公司); 胎牛血清 [爱必信 (上海) 生物技术有限公司]; 0.25% 胰蛋白酶 (天津市灏洋生物制品科技有限责任公司); 水合氯醛 (上海吉至生化科技有限公司); 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (上海酶联生物科技股份有限公司)。乳腺癌细胞株采用 MADB-106 大鼠乳腺癌细胞 (厦门逸漠生物科技有限公司), 培养于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基, 置于 37°C 5% CO_2 培养箱, 每天换液, 隔天传代。注射用卡瑞利珠单抗 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 生产批号: S20190027, 规格: 200 mg)。酶标仪 (Multiskan FC, 中国赛默飞世尔科技公司); 彩色多普勒超声诊断仪 (MX7, 迈瑞医疗国际股份有限公司, L20-5s 探头, 频率 7~14 MHz)。

二、实验方法

1. 乳腺癌大鼠模型建立: 取对数生长期且贴壁生

长的MADB-106大鼠乳腺癌细胞,采用适量胰蛋白酶消化脱壁,离心收集细胞后悬于PBS缓冲液中,调整细胞浓度为 1×10^7 个/ml。于雌性SD大鼠右侧腹股沟皮下接种点注射细胞混悬液0.2 ml。接种5 d后可触及皮下结节,质软,高频超声检查于接种区域探及低回声肿物即提示造模成功^[5]。

2. 分组及处理:将32只乳腺癌大鼠模型随机分为4组(对照组、A组、B组、C组),每组8只。根据动物与人的剂量换算方法及实验动物用药原则^[6],A~C组大鼠分别腹腔注射卡瑞利珠单抗5 mg、10 mg、20 mg(溶于0.5 ml PBS缓冲液中);对照组大鼠腹腔注射等量(0.5 ml)PBS缓冲液。均连续注射6次,每次注射间隔20 d,共120 d。

3. 超声检查:实验用药前和用药结束20 d后进行超声检查。脱去大鼠前胸部体毛,腹腔注射0.5 ml 3%水合氯醛麻醉,固定四肢后对大鼠心脏进行多切面扫描,于胸骨旁左心室长轴切面、左心室壁乳头肌水平获得室壁M型运动曲线,测量并计算左心室射血分数(LVEF);然后将探头顺时针旋转90°,于左心室短轴切面测量左心室短轴缩短率(FS);于五腔心切面分别获得二尖瓣口和主动脉瓣口血流频谱,测量左心室射血时间并计算Tei指数。以上操作均由同一超声检查经验丰富的操作者完成,所有参数均连续测量3个心动周期取平均值。

4. 血清学检测:末次超声检查结束后,消毒大鼠胸前皮肤,于麻醉状态下剪开胸壁,暴露心脏后用采血针刺入心尖经心脏负压采血2~10 ml。低温离心(3500 r/min, 15 min)取血清后,采用ELISA法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、脑钠肽前体(NT-proBNP)及程序性死亡受体1(PD-1)抗体浓度。操作过程严格按照ELISA试剂盒说明书进行。

5. 一般情况及心脏脏器系数获取:记录各组大鼠实验期间一般情况,包括体质量、心率、精神状态、活动情况、食欲等。采血完毕后,于大鼠麻醉状态下即刻进行大体解剖,称取心脏质量,计算心脏脏器系数,公式为:心脏脏器系数=心脏质量/体质量^[7]。

三、统计学处理

应用SPSS 28.0和GraphPad Prism 8.0统计软件,计量资料均行正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,其中方差齐者多组比较采用方差分析,方差不齐者多组比较采用非参数检验;组间两两比较采用Tukey多重比较。配对样本数据若符合正态分布则采用 t 检验,否则采用配对样本的秩和检验。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组一般情况及心脏脏器系数比较

所有大鼠实验期间均存活,成瘤率为100%。各组实验用药后体质量较实验用药前均明显增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。对照组、A组、B组实验用药前后心率比较差异均无统计学意义;C组实验用药后心率较实验用药前减低,差异有统计学意义($P<0.01$)。C组有2只大鼠在实验用药后出现明显的心率减慢、精神萎靡、活动量减少、食欲减退等表现,其余大鼠一般情况均良好。各组心脏脏器系数比较差异无统计学意义。见表1。

表1 各组实验用药前后体质量、心率及心脏脏器系数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	体质量(g)		心率(次/min)		心脏脏器系数(mg/g)
	实验用药前	实验用药后	实验用药前	实验用药后	
对照组	233±38	321±53*	416±32	427±30	4.14±0.34
A组	241±40	307±42*	414±35	418±32	4.09±0.37
B组	237±41	312±38*	407±36	398±47	4.05±0.27
C组	234±32	308±34*	409±37	347±53*	4.03±0.28
F值	0.30	0.62	0.32	6.77	1.44
P值	0.83	0.61	0.81	<0.01	0.25

与同组实验用药前比较,* $P<0.01$

二、各组超声参数比较

C组实验用药后LVEF、FS均较实验用药前降低,Tei指数较实验用药前升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);对照组、A组、B组实验用药前后LVEF、FS、Tei指数比较差异均无统计学意义。与对照组、A组、B组比较,C组实验用药后LVEF、FS均降低,Tei指数升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2和图1。

表2 各组实验用药前后超声参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF(%)		FS(%)		Tei指数	
	实验用药前	实验用药后	实验用药前	实验用药后	实验用药前	实验用药后
对照组	80.6±4.9	81.3±5.3	49.6±5.1	50.8±5.8	0.53±0.11	0.51±0.10
A组	79.8±5.6	80.7±4.1	48.1±5.4	48.5±4.9	0.51±0.09	0.53±0.08
B组	80.4±5.2	80.6±3.9	48.4±4.6	47.8±4.5	0.50±0.09	0.52±0.07
C组	81.0±6.0	69.8±3.5* [△]	48.8±6.0	44.6±3.4* [△]	0.50±0.10	0.63±0.09* [△]
F值	0.13	33.82	0.41	3.84	0.34	17.52
P值	0.94	<0.001	0.75	0.02	0.79	<0.001

与同组实验用药前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$;与A组比较,[△] $P<0.05$;与B组比较,[○] $P<0.05$ 。LVEF:左心室射血分数;FS:左心室短轴缩短率

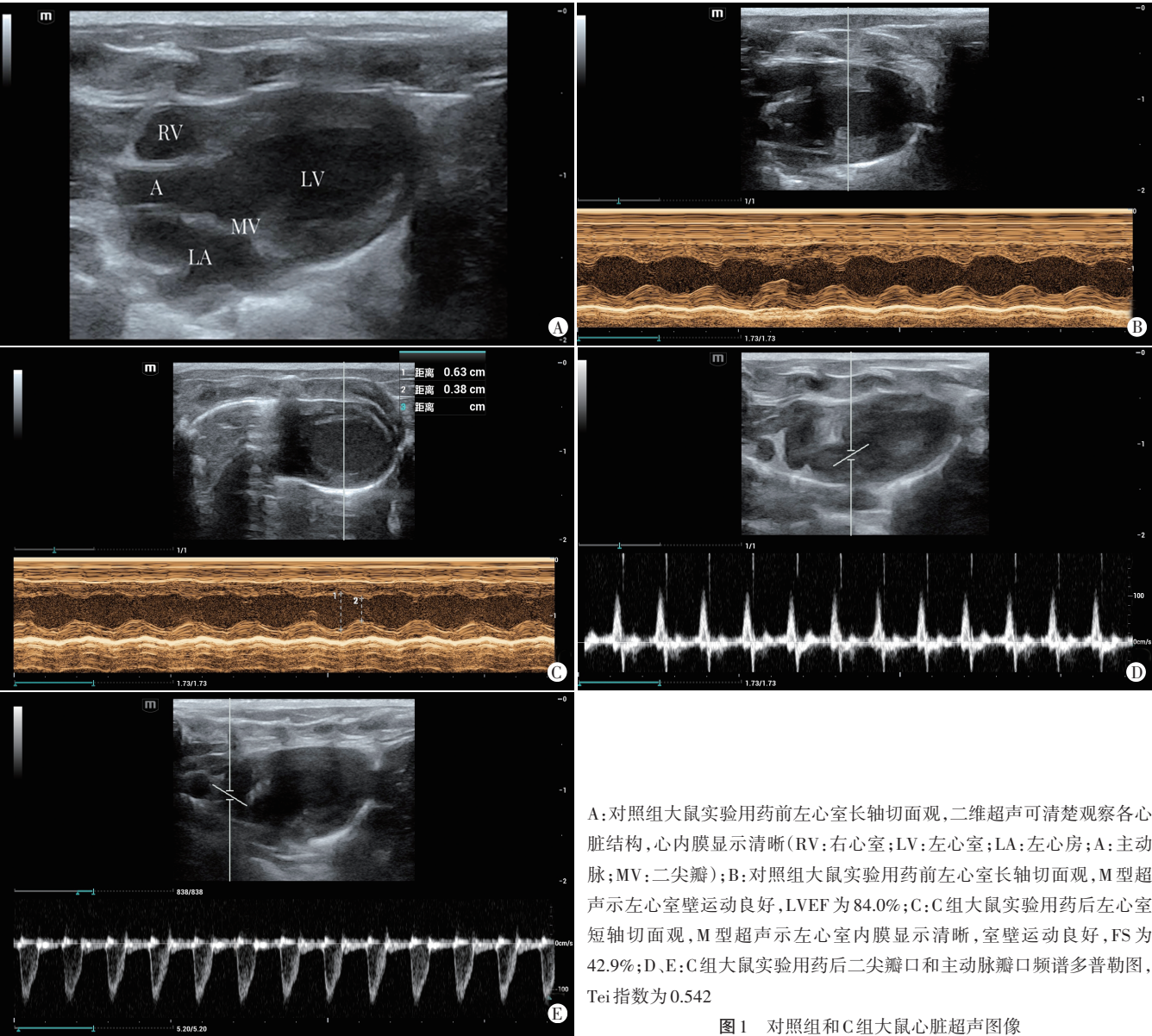


图 1 对照组和 C 组大鼠心脏超声图像

三、各组血清学参数比较

与对照组、A 组、B 组比较, C 组 TNF- α 、NT-proBNP、IL-6 及 PD-1 抗体浓度均明显升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组血清学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)				pg/ml
组别	TNF- α	NT-proBMP	IL-6	PD-1 抗体
对照组	37.69 $\pm$ 2.40	126.87 $\pm$ 12.14	22.82 $\pm$ 1.51	44.98 $\pm$ 3.52
A 组	38.45 $\pm$ 2.71	133.06 $\pm$ 18.09	23.00 $\pm$ 2.71	48.64 $\pm$ 3.83
B 组	40.84 $\pm$ 2.59	140.12 $\pm$ 14.63	23.88 $\pm$ 1.69	49.26 $\pm$ 3.69
C 组	50.51 $\pm$ 2.79 ^{*#&}	193.73 $\pm$ 17.14 ^{*#&}	26.03 $\pm$ 1.41 ^{*#&}	54.75 $\pm$ 4.58 ^{*#&}
F 值	40.20	32.35	9.65	13.58
P 值	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 A 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 B 组比较, [&] $P < 0.05$ 。IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; NT-proBNP: 脑钠肽前体; PD-1: 程序性死亡受体 1

讨 论

ICIs 属于免疫治疗家族, 通过激活机体的免疫系统促使实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中的 T 细胞具有独特而持久的抗肿瘤活性^[8]。然而, ICIs 治疗存在免疫相关不良事件的风险, 其中最严重的是心肌炎, 可以限制肿瘤患者治疗的进行, 甚至危及患者生命^[9]。研究^[10]表明在抗 PD-1 治疗的小鼠模型中, 心脏内皮细胞上的程序性死亡受体-配体 1 已被确定为免疫串扰的主要介质, 其促进了心肌炎症细胞浸润, 导致明显的心肌毒性及各种形式的心脏损伤。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的 ICIs 类药物, 具有较强的抗肿瘤作用, 且药效持久, 临床应用较为广泛^[11]。SD 大鼠在

基础实验中具有价廉、操作简单、体型适宜等特点,是研究药物毒理学最常用的实验动物^[6]。本实验选取雌性SD大鼠构建乳腺癌大鼠模型,应用超声联合血清学检测评估卡瑞利珠单抗的心脏毒性,以期为研究ICIs类药物的应用安全性提供指导意义。

超声检查在诊断心脏病变中具有显著优势,其无创、可实时动态观察,能精准分析心脏解剖结构并评估血流动力学等,有助于及早发现心脏功能改变,从而降低心脏相关疾病的患病率和病死率^[12]。研究^[12]表明应用心脏超声可清晰显示SD大鼠左心室解剖结构、各室壁运动情况及血流动力学变化。其中LVEF和FS均为常用的评估心脏收缩功能的重要参数,其值降低提示左心室收缩功能受损;Tei指数又称心脏做功指数,易于测量,重复性好,且不受心率、心室形态及压力的影响,可用于反映左室收缩和舒张的整体功能,其值增加提示心脏功能下降^[13-14]。本实验结果显示,对照组、A组、B组实验用药前后LVEF、FS、Tei指数比较差异均无统计学意义,而C组实验用药后LVEF、FS均低于实验用药前,Tei指数高于实验用药前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);且与对照组、A组、B组比较,C组实验用药后LVEF、FS均降低,Tei指数升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明C组大鼠实验用药后左心室收缩功能降低,整体运动功能降低,提示高剂量的卡瑞利珠单抗可对大鼠心肌细胞造成损伤,诱发产生心脏毒性,导致其心脏功能下降。

IL-6和TNF- α 均为典型的促炎细胞因子,主要由巨噬细胞及T细胞产生,参与炎症介质产生、炎症细胞浸润、趋化及炎症活性物质释放等病理生理过程,其具有多效性细胞因子,被认为是参与炎症反应的主要调节因子并作为病理发展的关键因素,可将其视作炎症反应发生发展过程的主要标志物^[15-16]。NT-proBNP属生物活性肽段,为心肌细胞分泌的心源性神经内分泌激素,是心肌损伤的生物标志物之一,具有高度特异性,在心脏负荷过重导致心室压力增加时可大量分泌,可用于反映机体心室容积扩大、心脏功能损伤及心室超负荷情况,其不仅是诊断心肌损伤尤其是心力衰竭的关键指标,还是评价心脏疾病严重程度、指导治疗策略和评估预后的有效指标^[17-18]。本实验结果显示,C组IL-6、TNF- α 、NT-proBNP及PD-1抗体浓度均高于对照组、A组、B组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),提示随着卡瑞利珠单抗用药量的增加,大鼠

体内IL-6、TNF- α 、NT-proBNP及PD-1抗体浓度随之升高。在最初的有关ICIs类药物(代号JS-001)临床前药理学和药代动力学研究^[19]显示,JS-001能够特异性结合PD-1抗原,从而有效抑制PD-1抗原与其配体的结合来调控T细胞介导的自身免疫应答,故实验动物体内可检测到PD-1抗体高表达,这为本研究C组大鼠血清内PD-1抗体浓度升高提供了一定的理论依据。随后进行的动物实验^[20]发现,在ICIs类药物所致心脏损伤的小鼠血液中不仅检测到心肌细胞损伤标志物如肌酸激酶、肌钙蛋白、NT-proBNP,还发现多种趋化因子受体的过度表达,如TNF- α 和IL-6等^[21-22],表明某些细胞因子的过度表达与免疫性心肌炎的发生密切相关,本实验结果与其一致。分析其发生机制:①卡瑞利珠单抗促使心肌炎症细胞浸润,增加了心血管炎症反应,具有明显的心肌毒性;②卡瑞利珠单抗促进了IL-6和TNF- α 的释放,而促炎细胞因子是心力衰竭和心肌炎的关键影响因素,从而导致机体心脏功能恶化;③高剂量的卡瑞利珠单抗还可促进心肌的氧化应激引起的冠状动脉炎性反应,导致心脏功能受损,故本实验中C组大鼠NT-proBNP浓度升高^[23],且LVEF、FS均降低,Tei指数升高。另外,心脏脏器系数亦是评价心脏损伤较为重要的一个指标,其反映了心脏大小及重量的病理变化过程^[24]。本实验结果显示,各组心脏脏器系数比较差异无统计学意义,表明高剂量的卡瑞利珠单抗虽然会对大鼠产生心脏损伤,但不会对心脏的大小和重量产生影响。

综上所述,随着卡瑞利珠单抗用药量增加,SD大鼠心肌出现炎症细胞浸润,导致心肌运动功能降低和心功能下降,且存在一定的剂量依赖性,但不会对大鼠心脏脏器系数产生影响。由于本实验样本量有限,SD大鼠自身及建立的大鼠乳腺癌模型具有差异,且超声及血清学参数选择有限,均可能导致研究结果存在一定的偏倚,有待今后研究进行修正和进一步分析。

参考文献

- [1] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer [J]. *New Engl J Med*, 2023, 388(23):2145-2158.
- [2] Jo W, Won T, Daoud A, et al. Immune checkpoint inhibitors associated cardiovascular immune-related adverse events [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1340373.
- [3] Paluri RK, Pulipati Y, Regalla DKR. Immune checkpoint inhibitors

- and their cardiovascular adverse effects [J]. *Oncol Rev*, 2023, 17: 11456.
- [4] Wu Y, Xu Y, Xu L. Drug therapy for myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1161243.
- [5] 潘福治, 叶冬嫒, 郑华川, 等. 高频超声在构建 SD 大鼠皮下移植性乳腺癌模型中的应用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(8): 1393–1396.
- [6] 李才, 李立群. 人类疾病动物模型的复制 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 13–15, 42–45.
- [7] 李伊为, 张延英. 实验动物学教程 [M]. 北京: 科学出版社, 2022: 236–239.
- [8] Xu S, Sharma UC, Tuttle C, et al. Immune checkpoint inhibitors: cardiotoxicity in pre-clinical models and clinical studies [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021: 619650.
- [9] Tedeschi A, Camilli M, Ammirati E, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: from pathophysiology to rechallenge of therapy—a narrative review [J]. *Future Cardiol*, 2023, 19(2): 91–103.
- [10] Suzuki Y, Kaneko H, Tamura Y, et al. Cardiovascular events after the initiation of immune checkpoint inhibitors [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16373.
- [11] 智欣欣, 任胜祥. 2023 年 CSCO 指南更新解读: IV 期驱动基因阴性非小细胞肺癌诊疗 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(5): 421–426.
- [12] 中华医学会心血管病学分会影像学组, 中国医师协会放射医师分会心血管专业委员会. 无创性心血管影像学技术临床适用标准中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(11): 906–921.
- [13] 万伟平, 崔岩芳, 夏爱君, 等. 超声心动图评估成年大鼠左心结构和功能 [J]. *实用医技杂志*, 2021, 28(7): 862–863.
- [14] 贺海玲, 崔蕾, 张葛萍. 环磷酰胺致小鼠心脏功能损伤的超声诊断与评价 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(19): 2049–2052.
- [15] Bennett S, Cubukcu A, Wong CW, et al. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: a systematic review [J]. *Echo Res Pract*, 2021, 8(1): 1–11.
- [16] Xu Y, Fu Y, Zhu B, et al. Predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors-related toxicities [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2023.
- [17] QuagliarIELlo V, Passariello M, Bisceglia I, et al. Combinatorial immune checkpoint blockade increases myocardial expression of NLRP-3 and secretion of H-FABP, NT-pro-BNP, interleukin-1 β and interleukin-6; biochemical implications in cardio-immuno-oncology [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1232269.
- [18] Lehmann LH, Heckmann MB, Bailly G, et al. Cardiomuscular biomarkers in the diagnosis and prognostication of immune checkpoint inhibitor myocarditis [J]. *Circulation*, 2023, 148(6): 473–486.
- [19] Fu J, Wang F, Dong LH, et al. Preclinical evaluation of the efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of JS-001, a programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 710–718.
- [20] Korste S, Settelmeier S, Michel L, et al. Anthracycline therapy modifies immune checkpoint signaling in the heart [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 6052.
- [21] Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Eur Heart*, 2022, 43(4): 316–329.
- [22] Yan B, Hooper DC, Yuan Z, et al. Autoantibodies drive heart damage caused by concomitant radiation and PD-1 blockade [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(4): 546–555.
- [23] Gergely TG, Kucsera D, Tóth VE, et al. Characterization of immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity reveals interleukin-17A as a driver of cardiac dysfunction after anti-PD-1 treatment [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(6): 740–61.
- [24] Destere A, Merino D, Lavrut T, et al. Drug-induced cardiac toxicity and adverse drug reactions, a narrative review [J]. *Therapie*, 2024, 79(2): 161–172.

(收稿日期: 2024-06-05)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准, 集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行人, 月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。设有临床研究、实验研究、病例报道、述评、专家讲座、工程及译文等栏目, 报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展, 为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号: ISSN 1008-6978; CN 50-1116/R。邮发代号: 78-116。

每期定价: 19 元, 全年 228 元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅, 也可直接向本刊编辑部订阅。

地址: 重庆市渝中区临江路 74 号, 重庆医科大学附属第二医院内, 临床超声医学杂志编辑部。邮编: 400010

电话: 023-63811304, 023-63693117。Email: lcscsq@vip.163.com