



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113707333 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202111014368.X

(22) 申请日 2021.08.31

(71) 申请人 复旦大学附属中山医院
地址 200032 上海市徐汇区医学院路136号

(72) 发明人 葛均波 程蕾蕾 王妍 陈佳慧
林瑾仪 许宇辰 李政 沈毅辉
张卉 汪雪君 陈怡帆

(74) 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司
31001
代理人 翁若莹 张业民

(51) Int. Cl.
G16H 50/70 (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)

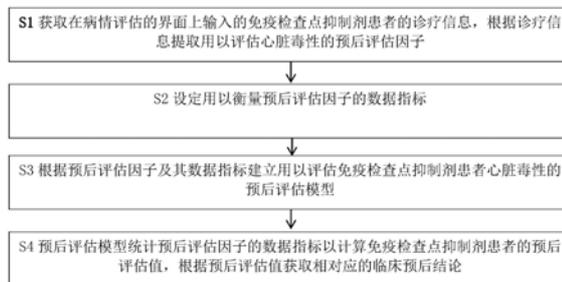
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型及其应用

(57) 摘要

本发明涉及一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型及其应用,属于生物医学检测技术领域。预后评估模型包括:获取发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;设定衡量预后评估因子的数据指标;根据预后评估因子及其数据指标建立患者的预后评估模型;预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估值,根据预后评估值获取相对应的预后结论。本发明提供的预后模型,有利于为免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的疾病转归及预后提供参考信息,从而辅助临床制定合理的诊疗方案。



1. 一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,其特征在于,包括:获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,并根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;根据所述预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;所述预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估值,根据所述预后评估值获取相对应的预后结论。

2. 如权利要求1所述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,其特征在于:在所述预后评估模型的建立过程中,还包括:根据不同的预后评估因子设定数据指标的权重,根据不同权重的数据指标计算患者的预后评估值;所述预后评估因子包括患者的既往接受蒽环类治疗、既往纵隔/左侧胸部放疗病史、合并基础心血管疾病、既往或联合抗血管或紫杉类或其他免疫治疗或抗HER2治疗、肌酸激酶升高、转氨酶升高、C反应蛋白升高、新发胸闷、气促、呼吸困难史、新发下肢浮肿或原有浮肿加重、新发血压变化、肌钙蛋白升高、利钠肽升高、D二聚体升高、心电图和心超。

3. 如权利要求2所述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,其特征在于:所述设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标,包括:

如既往接受蒽环类治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者有既往纵隔/左侧胸部放疗病史,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者有合并基础心血管疾病史,包括高血压、糖尿病、冠心病,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者有既往或联合抗血管史治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者有既往或联合紫杉类治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者有既往或联合其他免疫治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者有既往或联合Her2治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者目前肌酸激酶升高,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者目前转氨酶升高,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者目前C反应蛋白升高,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者目前存在胸闷、气促、乏力、新发下肢浮肿或原有浮肿加重的症状中的任何一项,其预后评估因子的数据指标为3;

如患者的新发血压变化收缩压 $>140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $>90\text{mmHg}$,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者的肌钙蛋白升高,cTnT/I为基线升高,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者的肌钙蛋白升高,cTnT/I为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为3;

如患者的利钠肽BNP/NT-proBNP为基线升高,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者的利钠肽BNP/NT-proBNP为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为3;

如患者的D二聚体为基线升高,其预后评估因子的数据指标为1;

如患者的D二聚体为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者的心电图出现新发异常,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者心电图心率 $>100\text{bpm}$ 或 $<55\text{bpm}$,其预后评估因子的数据指标为3;

如患者的心超出现新发异常,其预后评估因子的数据指标为2;

如患者的LVEF $<$ 50%或较前下降超过10%,其预后评估因子的数据指标为3;

如患者心脏核磁共振成像提示新发心脏功能异常,其预后评估因子的数据指标为3。

4.如权利要求3所述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,其特征在于:所述预后结论包括:

A级,即预后良好,很少出现心脏毒性相关的死亡;

B级,即预后一般,有可能出现心脏毒性相关的死亡;

C级,即预后不良,有极大概率出现心脏毒性相关死亡。

5.如权利要求1至4中任何一项所述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型的构建方法,其特征在于:包括以下步骤:

步骤1:获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;

步骤2:设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;

步骤3:根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;

步骤4:预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的评估值,根据预后评估值获取相对应的结论。

6.应用如权利要求5所述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型的构建方法的预后评估系统,其特征在于,包括:

第一模块,用以获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;

第二模块,用以设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;

第三模块,用以根据所述预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;

第四模块,用以所述预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的预后评估值,根据预后评估值获取相对应的结论。

7.一种存储装置,其特征在于,所述存储介质存储有多条指令,所述指令执行如权利要求5所述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型构建方法中的步骤。

免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型及其应用,属于生物医学检测技术领域。

背景技术

[0002] 近年来,肿瘤治疗理念发生了显著的变化,肿瘤治疗的靶点由肿瘤转向自身的免疫系统,机体免疫因素在肿瘤发生与治疗中的作用受到越来越多的关注。目前,肿瘤免疫检查点治疗已经成为肿瘤研究和治疗领域的热点,并不断取得令人瞩目的成绩,在黑色素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、肾细胞癌等肿瘤的治疗中尤其展示了非凡的应用前景。但是,随着肿瘤免疫检查点治疗药物的蓬勃发展,随之而来的免疫相关不良反应也引起了临床医师的关注。根据既往研究,近一半的患者在使用免疫检查点抑制剂后各器官可能出现轻到中度的不良反应。这种由免疫检查点抑制剂引起、通过影响心脏传导系统和心肌细胞的功能从而引发心律失常、心包炎、心肌炎、心力衰竭、心脏性猝死等心血管不良事件被称为免疫检查点抑制剂相关心脏毒性,相关临床研究提示免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的发生率达1.14%,而免疫性心肌炎为其中最严重的不良反应,其发生率约0.1%,但其病死率可高达39.7%-46%,且不同患者的治疗效果异质性大,目前临床上仍缺乏一种可靠的评估模型用于预测患者在出现免疫检查点抑制剂相关心脏毒性后的预后转归。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,系统及装置,通过总结免疫检查点抑制剂相关心脏毒性不良预后的影响因素,根据不同因素对发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性不良预后的影响程度分配权重,完成对免疫检查点抑制剂心脏毒性的预后评估。

[0004] 为达到解决上述问题的目的,本发明所采取的技术方案是提供一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,包括:获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,并根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;根据所述预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;所述预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估值,根据所述预后评估值获取相对应的预后结论。

[0005] 优选地,在所述预后评估模型的建立过程中,还包括:根据不同的预后评估因子设定数据指标的权重,根据不同权重的数据指标计算患者的预后评估值;所述预后评估因子包括患者的既往接受蒽环类治疗、既往纵隔/左侧胸部放疗病史、合并基础心血管疾病、既往或联合抗血管或紫杉类或其他免疫治疗或抗HER2治疗、肌酸激酶升高、转氨酶升高、C反应蛋白升高、新发胸闷、气促、呼吸困难史、新发下肢浮肿或原有浮肿加重、新发血压变化、肌钙蛋白升高、利钠肽升高、D二聚体升高、心电图和心超。

- [0006] 优选地,所述设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标,包括:
- [0007] 如既往接受蒽环类治疗,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0008] 如患者有既往纵隔/左侧胸部放疗病史,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0009] 如患者有合并基础心血管病史,包括高血压、糖尿病、冠心病,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0010] 如患者有既往或联合抗血管史治疗,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0011] 如患者有既往或联合紫杉类治疗,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0012] 如患者有既往或联合其他免疫治疗,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0013] 如患者有既往或联合Her2治疗,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0014] 如患者目前肌酸激酶升高,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0015] 如患者目前转氨酶升高,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0016] 如患者目前C反应蛋白升高,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0017] 如患者目前存在胸闷、气促、乏力、新发下肢浮肿或原有浮肿加重的症状中的任何一项,其预后评估因子的数据指标为3;
- [0018] 如患者的新发血压变化收缩压 $>140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $>90\text{mmHg}$,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0019] 如患者的肌钙蛋白升高,cTnT/I为基线升高,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0020] 如患者的肌钙蛋白升高,cTnT/I为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为3;
- [0021] 如患者的利钠肽BNP/NT-proBNP为基线升高,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0022] 如患者的利钠肽BNP/NT-proBNP为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为3;
- [0023] 如患者的D二聚体为基线升高,其预后评估因子的数据指标为1;
- [0024] 如患者的D二聚体为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0025] 如患者的心电图出现新发异常,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0026] 如患者心电图心率 $>100\text{bpm}$ 或 $<55\text{bpm}$,其预后评估因子的数据指标为3;
- [0027] 如患者的心超出现新发异常,其预后评估因子的数据指标为2;
- [0028] 如患者的LVEF $<50\%$ 或较前下降超过 10% ,其预后评估因子的数据指标为3;
- [0029] 如患者心脏核磁共振成像提示新发心脏功能异常,其预后评估因子的数据指标为3。
- [0030] 优选地,所述预后结论包括:
- [0031] A级,即预后良好,很少出现心脏毒性相关的死亡;
- [0032] B级,即预后一般,有可能出现心脏毒性相关的死亡;
- [0033] C级,即预后不良,有极大概率出现心脏毒性相关死亡。
- [0034] 本发明提供一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型的构建方法,包括以下步骤:
- [0035] 步骤1:获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;
- [0036] 步骤2:设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;
- [0037] 步骤3:根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;

[0038] 步骤4:预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的评估值,根据预后评估值获取相对应的结论。

[0039] 本发明提供一种应用免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型的构建方法的预后评估系统,包括:

[0040] 第一模块,用以获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;

[0041] 第二模块,用以设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;

[0042] 第三模块,用以根据所述预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;

[0043] 第四模块,用以所述预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的预后评估值,根据预后评估值获取相对应的结论。

[0044] 本发明提供一种存储装置,所述存储介质存储有多条指令,所述指令执行上述的一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型构建方法中的步骤。

[0045] 相比现有技术,本发明具有如下有益效果:

[0046] 本发明提供了一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性预后评估模型和构建方法,相对应的应用系统及存储装置,针对目前临床上仍缺乏一种可靠的免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估手段,用于预测患者在出现免疫检查点抑制剂相关心脏毒性后的预后转归的情况,协助肿瘤科医生预判患者使用免疫检查点抑制剂发生心脏不良事件后的预后情况,根据预后评估结果可以采取个体化的治疗措施,降低免疫检查点抑制剂相关心血管不良事件发展至更严重的程度。

附图说明

[0047] 图1是本发明一个实施例的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性的预后评价模型构建方法的方法流程图。

[0048] 图2是本发明一个实施例的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性的预后评估系统的系统框架图。

具体实施方式

[0049] 为使本发明更明显易懂,兹以优选实施例,作详细说明如下:

[0050] 本发明提供一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型,包括:获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,并根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;设定用以衡量预后评估因子的数据指标;根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估值,根据预后评估值获取相对应的预后结论。

[0051] 在预后评估模型的建立过程中,还包括:根据不同的预后评估因子设定数据指标的权重,根据不同权重的数据指标计算患者的预后评估值;预后评估因子包括患者的既往接受蒽环类治疗、既往纵隔/左侧胸部放疗病史、合并基础心血管疾病、既往或联合抗血管或紫杉类或其他免疫治疗或抗HER2治疗、肌酸激酶升高、转氨酶升高、C反应蛋白升高、新发

胸闷、气促、呼吸困难史、新发下肢浮肿或原有浮肿加重、新发血压变化、肌钙蛋白升高、利钠肽升高、D二聚体升高、心电图和心超。

[0052] 设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标,包括:

[0053] 如既往接受蒽环类治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

[0054] 如患者有既往纵隔/左侧胸部放疗病史,其预后评估因子的数据指标为1;

[0055] 如患者有合并基础心血管疾病史,包括高血压、糖尿病、冠心病,其预后评估因子的数据指标为1;

[0056] 如患者有既往或联合抗血管史治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

[0057] 如患者有既往或联合紫杉类治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

[0058] 如患者有既往或联合其他免疫治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

[0059] 如患者有既往或联合Her2治疗,其预后评估因子的数据指标为1;

[0060] 如患者目前肌酸激酶升高,其预后评估因子的数据指标为2;

[0061] 如患者目前转氨酶升高,其预后评估因子的数据指标为2;

[0062] 如患者目前C反应蛋白升高,其预后评估因子的数据指标为2;

[0063] 如患者目前存在胸闷、气促、乏力、新发下肢浮肿或原有浮肿加重的症状中的任何一项,其预后评估因子的数据指标为3;

[0064] 如患者的新发血压变化收缩压 $>140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $>90\text{mmHg}$,其预后评估因子的数据指标为2;

[0065] 如患者的肌钙蛋白升高,cTnT/I为基线升高,其预后评估因子的数据指标为2;

[0066] 如患者的肌钙蛋白升高,cTnT/I为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为3;

[0067] 如患者的利钠肽BNP/NT-proBNP为基线升高,其预后评估因子的数据指标为2;

[0068] 如患者的利钠肽BNP/NT-proBNP为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为3;

[0069] 如患者的D二聚体为基线升高,其预后评估因子的数据指标为1;

[0070] 如患者的D二聚体为进行性升高,其预后评估因子的数据指标为2;

[0071] 如患者的心电图出现新发异常,其预后评估因子的数据指标为2;

[0072] 如患者心电图心率 $>100\text{bpm}$ 或 $<55\text{bpm}$,其预后评估因子的数据指标为3;

[0073] 如患者的心超出现新发异常,其预后评估因子的数据指标为2;

[0074] 如患者的LVEF $<50\%$ 或较前下降超过 10% ,其预后评估因子的数据指标为3;

[0075] 如患者心脏核磁共振成像提示新发心脏功能异常,其预后评估因子的数据指标为3。

[0076] 预后结论包括:

[0077] A级,即预后良好,很少出现心脏毒性相关的死亡;

[0078] B级,即预后一般,有可能出现心脏毒性相关的死亡;

[0079] C级,即预后不良,有极大概率出现心脏毒性相关死亡。

[0080] 本发明提供一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型的构建方法,包括以下步骤:

[0081] 步骤1:获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;

[0082] 步骤2:设定用以衡量预后评估因子的数据指标;

[0083] 步骤3:根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;

[0084] 步骤4:预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的评估值,根据预后评估值获取相对应的结论。

[0085] 本发明提供一种应用免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型的构建方法的预后评估系统,包括:

[0086] 第一模块,用以获取在病情评估的界面上输入的发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;

[0087] 第二模块,用以设定用以衡量所述预后评估因子的数据指标;

[0088] 第三模块,用以根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估模型;

[0089] 第四模块,用以预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的预后评估值,根据预后评估值获取相对应的结论。

[0090] 本发明提供一种存储装置,存储介质存储有多条指令,指令执行一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后评估模型构建方法中的步骤。

[0091] 本发明提供了一种免疫检查点抑制剂相关心脏毒性发生后的预后评价模型,构建方法,系统及存储装置,针对目前临床上仍缺乏一种可靠的评估方法,用于预测患者在出现免疫检查点抑制剂相关心脏毒性后的预后转归的情况,协助肿瘤科医生预判患者使用免疫检查点抑制剂发生心脏不良事件后的预后情况,根据预后评估结果采取个体化的治疗措施,降低免疫检查点抑制剂相关心血管不良事件的发生严重程度。

[0092] 在一个具体实施例中,为了便于医护人员在工作时使用,本发明采用手机或电脑作为运行本发明方法的电子设备,该电子设备包括:处理器和用于存储处理器可执行指令的存储器。其中,存储器所存储的可执行指令被配置为用以运行本发明免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的预后模型的程序,该小程序可以以微信小程序、网页、医院病历系统插件等形式存在,可与其他终端、服务器或其它形态的设备进行数据通信,以完成后台的程序计算。

[0093] 下面参照附图描述根据本发明实施例提出的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性预后评价模型,构建方法,系统和存储装置,首先将参照附图描述根据本发明实施例提出的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性的预后评价模型的构建方法。

[0094] 图1是本发明一个实施例的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性的预后评价模型构建方法的方法流程图。如图1所示,该评价方法包括以下步骤:

[0095] S1,获取在病情评估的界面上输入的免疫检查点抑制剂患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子。

[0096] S2,设定用以衡量预后评估因子的数据指标。

[0097] S3,根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估免疫检查点抑制剂患者心脏毒性的预后评估模型。

[0098] S4,预后评估模型统计评估因子的数据指标以计算发生免疫检查点抑制剂相关心脏毒性患者的预后评估值,根据所述预后评估值获取相对应的临床预后结论。

[0099] 具体的,在步骤S1中免疫检查点抑制剂患者的治疗信息包括患者个人信息、病例、

心血管事件、放疗史、化疗史、化验结果、心电图和心超等。治疗信息的输入方式可通过手写输入、OCR方式、多源数据导入、网络传输等方式实现。

[0100] 在本发明的一个实施例中,在获取诊疗信息后,需从中提取用以评估心脏毒性的预后评估因子。预后评估因子是总结评价免疫检查点抑制剂心血管事件的高危因素,包括:患者的既往接受蒽环类治疗、既往纵隔/左侧胸部放疗病史、合并基础心血管疾病、既往或联合抗血管或紫杉类或其他免疫治疗或抗HER2治疗、肌酸激酶升高、转氨酶升高、C反应蛋白升高、新发胸闷、气促、呼吸困难史、新发下肢浮肿或原有浮肿加重、新发血压变化、肌钙蛋白升高、利钠肽升高、D二聚体升高、心电图和/或心超异常。

[0101] 蒽环类药物包括阿霉素、表阿霉素等,可增加患者左心室功能障碍、心衰、心肌炎、心包炎、房颤、室速、室颤的风险,从而增加预后不良的风险。

[0102] 放疗史,放射治疗增加冠心病、心肌病、瓣膜病、心包疾病及心律失常的风险,从而增加预后不良的风险。

[0103] 合并基础心血管疾病的免疫检查点抑制剂患者在治疗过程中更容易出现心血管不良事件,从而增加预后不良的风险。

[0104] 紫杉醇类药物会导致心动过缓、心传导阻滞、心室异位搏动,从而增加预后不良的风险。

[0105] 其他免疫治疗亦可导致心血管不良事件的发生,从而增加预后不良的风险。

[0106] 抗Her2治疗的药物包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗,可能导致左心功能不全和心衰,从而增加预后不良的风险。

[0107] 肌酸激酶升高、转氨酶升高、C反应蛋白升高,患者在出现免疫相关心血管不良事件时,出现肌酸激酶升高、转氨酶升高、C反应蛋白与预后不良相关。

[0108] 新发胸闷、气促、呼吸困难,心脏病的常见临床表现包括胸闷、气促、呼吸困难等,出现上述症状通常表明患者存在心功能不全、心包积液、肺栓塞等情况,此类患者为预后不良的高风险人群。

[0109] 新发下肢浮肿或原有浮肿加重,新发下肢浮肿或原有浮肿加重需要除外心功能不全等情况,当出现不对称下肢水肿时需要高度警惕下肢血管血栓形成。

[0110] 新发血压变化,化疗药物会导致血压波动,当血压超过正常范围:收缩压 $>140\text{mmHg}$ 或 $<90\text{mmHg}$,和/或舒张压 $>90\text{mmHg}$ (糖尿病患者收缩压 $>130\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $>80\text{mmHg}$),需要考虑药物的不良反应。

[0111] 肌钙蛋白升高,在高剂量化疗后3天内肌钙蛋白升高已被证明可预测LVEF的降低。肌钙蛋白对治疗期间和治疗后即刻是否发生心脏毒性具有极好的阴性预测价值。

[0112] 利钠肽升高,关于NT-proBNP在免疫检查点抑制剂心脏毒性诊断和预后中的作用,目前缺乏共识。部分研究表明NT-proBNP可以预测免疫检查点抑制剂患者的心脏毒性;另一些研究表明,BNP在检测无症状左室收缩功能障碍具有独特的优势。一项研究显示NT-proBNP在检测亚临床左室功能障碍方面优于肌钙蛋白;另一项研究显示NT-proBNP可以预测1年的死亡率。但利钠肽升高的同时,需要除外个体差异、随年龄、体重、肾功能和BMI的变化,在解释数据的时候需要谨慎考虑上述因素的干扰。

[0113] D-二聚体升高,肿瘤患者处于高凝状态,当D-二聚体升高需要除外是否合并肺栓塞、下肢血栓形成等情况,该指标敏感性高、特异度低。

[0114] 心电图变化, 葱环类药物、烷化剂等会导致房颤、室早, 甚至室颤。紫杉醇类药物易并发传导阻滞、心动过缓等并发症。此类患者易出现不良结局。

[0115] 心超, 免疫检查点抑制剂的治疗药物容易导致心功能不全的发生。心超是明确心脏是否存在结构和功能异常的重要检测手段, 当心超出现左室射血分数保留 ($45\% \leq LVEF < 55\%$) 或降低 ($LVEF < 45\%$), 表明患者出现心功能不全。心功能不全的患者是不良预后的高风险人群。

[0116] 近年来, 心脏MRI在检测与癌症治疗相关的心脏毒性中的作用已被研究。除了检测早期亚临床LVEF下降, 心脏MRI及MUGA也可检测到心脏结构的细微变化, 来帮助明确LVEF异常的具体原因, 同时帮助预测患者的预后专归情况, 如患者出现了心肌重构或大面积的心肌损伤, 往往预后不良。

[0117] 在步骤S2中, 设定用以衡量预后评估因子的数据指标, 数据指标可在模型中根据不同的预后评估因子设定数据指标的权重, 以调整模型计算的准确度。

[0118] 在一个具体的实施例中, 根据不同的必选的预后评估因子设定数据指标, 包括:

[0119] 如既往接受葱环类治疗, 其预后评估因子的数据指标为1;

[0120] 如患者既往纵隔/左侧胸部放疗病史, 其预后评估因子的数据指标为1。

[0121] 如患者有合并基础心血管疾病史(包括高血压、糖尿病、冠心病), 其预后评估因子的数据指标为1;

[0122] 如患者有既往或联合抗血管史治疗, 其预后评估因子的数据指标为1;

[0123] 如患者有既往或联合紫杉类治疗, 其预后评估因子的数据指标为1;

[0124] 如患者有既往或联合其他免疫治疗, 其预后评估因子的数据指标为1;

[0125] 如患者有既往或联合Her2治疗, 其预后评估因子的数据指标为1。

[0126] 如患者目前肌酸激酶升高, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0127] 如患者目前转氨酶升高, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0128] 如患者目前C反应蛋白升高, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0129] 如患者目前存在胸闷、气促、乏力、新发下肢浮肿或原有浮肿加重的症状中的任何一项, 其预后评估因子的数据指标为3;

[0130] 如患者的新发血压变化收缩压 $> 140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $> 90\text{mmHg}$, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0131] 如患者的肌钙蛋白升高 (cTnT/I) 为基线升高, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0132] 如患者的肌钙蛋白升高 (cTnT/I) 为进行性升高, 其预后评估因子的数据指标为3;

[0133] 如患者的利钠肽 (BNP/NT-proBNP) 为基线升高, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0134] 如患者的利钠肽 (BNP/NT-proBNP) 为进行性升高, 其预后评估因子的数据指标为3;

[0135] 如患者的D二聚体为基线升高, 其预后评估因子的数据指标为1;

[0136] 如患者的D二聚体为进行性升高, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0137] 如患者的心电图出现新发异常, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0138] 如患者心电图心率 $> 100\text{bpm}$ 或 $< 55\text{bpm}$, 其预后评估因子的数据指标为3;

[0139] 如患者的心超出现新发异常, 其预后评估因子的数据指标为2;

[0140] 如患者的LVEF $< 50\%$ 或较前下降超过 10% , 其预后评估因子的数据指标为3;

[0141] 如患者心脏核磁共振成像提示新发心脏功能异常,其预后评估因子的数据指标为3;

[0142] 在步骤S3中,根据上述预后评估因子及其数据指标建立用以评估免疫检查点抑制剂患者心脏毒性预后的模型。

[0143] 该预后评估模型的评估因子和数据指标可用下表进行表述。

项目	备注	临床分值	实际得分
既往接受蒽环类治疗		1	
既往纵隔/左侧胸部放疗病史		1	
合并基础心血管疾病	包括高血压、糖尿病、冠心病	1	
既往或联合抗血管治疗		1	
既往或联合接受紫杉类治疗		1	
既往或联合其他免疫治疗		1	
既往或联合抗 Her2 治疗		1	
肌酸肌酶升高		2	
转氨酶升高		2	
C 反应蛋白升高		2	
[0144] 胸闷、气促、乏力、呼吸困难、新发下肢浮肿或原有浮肿加重		3	
新发血压变化	收缩压>140mmHg 和/或舒张压>90mmHg	2	
肌钙蛋白升高 (cTnT/I)	基线升高	2	
	进行性升高	3	
利钠肽 (BNP/NT-proBNP)	基线升高	2	
	进行性升高	3	
D 二聚体	基线升高	1	
	进行性升高	2	
心电图	异常	2	
	心率>100bpm 或<55bpm	3	
心超	心超异常	2	
	LVEF<50%或 LVEF 较基线下	3	
	降超过 10%		
可选项	心脏核磁共振成像提示心脏功能异常	3	
[0145]	注: 新发心率血压变化定义为静息状态测 2 次均符合条件, 中间间隔至少 15min		
	临床可能性:		
	A (分): 0-4	预后良好	
	B (分): 5-8	预后中等	
	C (分): ≥9	预后不良	

[0146] 在步骤S4中,预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的预后评估值,根据所述预后评估值获取相对应的临床结论。例如,当预后评估值超

过设定阈值时,则输出该阈值相关联的临床结论以完成对患者的预后预测。

[0147] 在一个具体的实施例中,评估模型输出的临床预后预测结论可包括:

[0148] A级(0-4分),预后较好,仅有较低概率出现心脏毒性相关死亡。

[0149] B级(5-8分),预后一般,有较高概率出现心脏毒性相关死亡。

[0150] C级(≥ 9 分),预后不良,有极大概率出现心脏毒性相关死亡。

[0151] 图2是本发明一个实施例的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性评估系统的系统框架图,如图2所示,本发明一个实施例的一种免疫检查点抑制剂心脏毒性的评估系统,包括:

[0152] 第一模块1,用以获取在病情评估的界面上输入的免疫检查点抑制剂患者的诊疗信息,根据诊疗信息提取用以评估心脏毒性的预后评估因子;

[0153] 第二模块2,用以设定用以衡量预后评估因子的数据指标;

[0154] 第三模块3,用以根据预后评估因子及其数据指标建立用以评估免疫检查点抑制剂患者心脏毒性的预后评估模型;

[0155] 第四模块4,用以预后评估模型统计预后评估因子的数据指标以计算免疫检查点抑制剂患者的预后评估值,根据所述预后评估值获取相对应的临床预后结论。

[0156] 以上所述,仅为本发明的较佳实施例,并非对本发明任何形式上和实质上的限制,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明的前提下,还将可以做出若干改进和补充,这些改进和补充也应视为本发明的保护范围。凡熟悉本专业的技术人员,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,当可利用以上所揭示的技术内容而做出的些许更动、修饰与演变的等同变化,均为本发明的等效实施例;同时,凡依据本发明的实质技术对上述实施例所作的任何等同变化的更动、修饰与演变,均仍属于本发明的技术方案的范围。

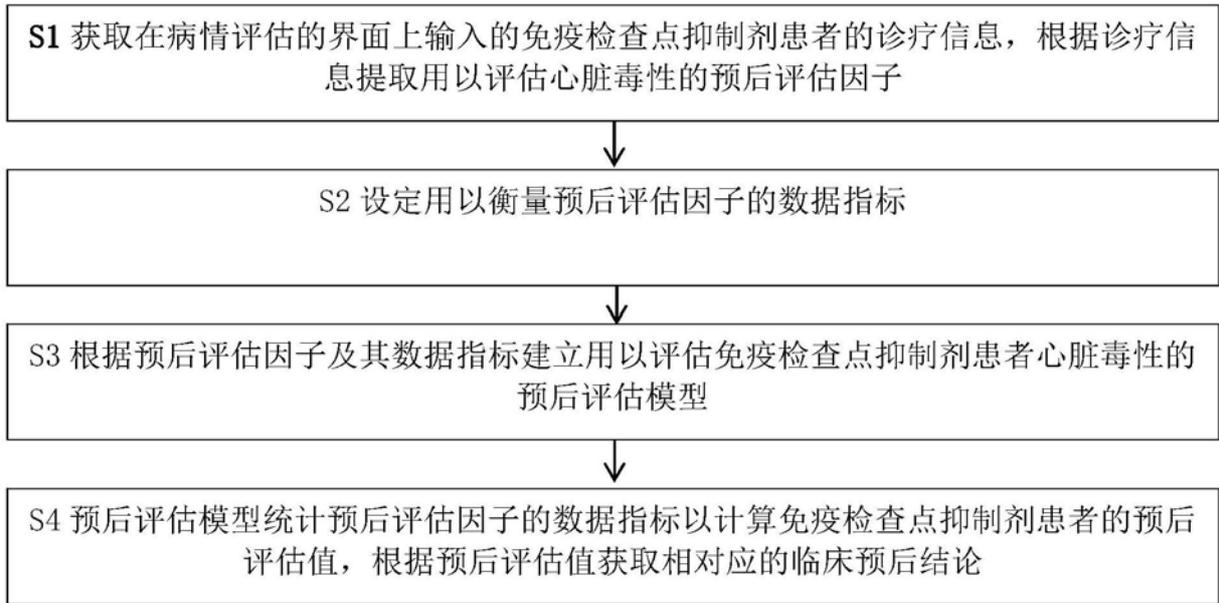


图1

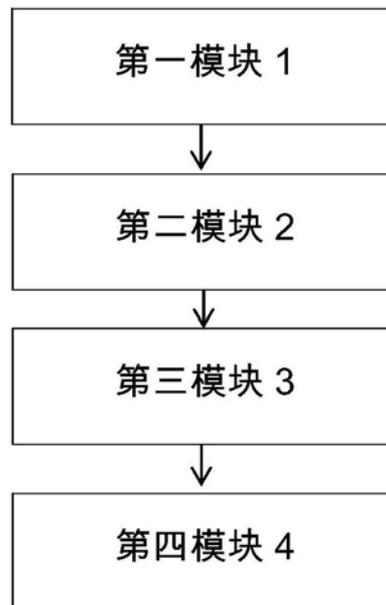


图2