

抗PD-1/PD-L1治疗心血管毒性死亡风险因素分析及预测模型构建

闫志辉*, 刘 佳, 宋志洁, 张文忠[#]

青岛大学附属医院心血管内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月21日

摘 要

目的: 本研究旨在探讨抗PD-1/PD-L1 (程序性细胞死亡蛋白-1, Programmed cell death-1/程序性死亡配体-1, Programmed death-ligand 1)治疗后发生心血管毒性死亡的风险因素, 并以此构建预测模型。方法: 本研究为单中心回顾性研究, 通过系统性回顾方法筛选2018年10月至2023年10月在青岛大学附属医院接受抗PD-1/PD-L1免疫治疗后的2665例实体肿瘤患者的病例资料观察180天, 其中发生心血管毒性的33例, 根据是否发生抗PD-1/PD-L1治疗心血管毒性死亡为结局, 以是否发生死亡分为死亡组和存活组。采用单因素Cox回归分析其风险因素并控制相关混杂因素后构建预测模型绘制列线图。最后, 利用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic, ROC)、决策曲线分析法(Decision Curve Analysis, DCA)、校准曲线(Calibration Curve, CC)进行内部评价和内部验证。结果: 1) 淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、合并糖尿病、免疫检查点抑制剂种类、彩超室壁运动异常在心血管毒性存活组和死亡组间的差异均有统计学意义(均 $p < 0.05$)。2) 单因素Cox回归分析结果显示合并糖尿病(HR = 6.03, 95% CI为1.67~21.77, $p = 0.006$)、免疫检查点抑制剂种类(HR = 6.62, 95% CI为1.69~25.89, $p = 0.007$)、彩超室壁运动异常(HR = 4.61, 95% CI为1.19~17.85, $p = 0.027$)、单核细胞数(HR = 0.02, 95% CI为0.00~0.49, $p = 0.015$)是心血管毒性死亡发生的预测因素。3) 多因素Cox回归分析结果显示, 单核细胞数(HR = 0.02, 95% CI为0.00~0.77, $p = 0.036$)为心血管毒性死亡发生的独立保护因素。4) 将单因素Cox回归4个变量($p < 0.05$)纳入列线图中构建心血管毒性死亡风险预测模型, AUC为0.88, 95% CI为0.75~1.00。结论: 1) 合并糖尿病、免疫检查点抑制剂种类、彩超室壁运动异常、单核细胞数是心血管毒性死亡发生的预测因素。2) 单核细胞数是心血管毒性死亡发生的独立保护因素。3) 将单因素Cox回归4个变量纳入列线图中构建心血管毒性死亡风险预测模型, 此模型具有良好的精确性、区分度、准确性及临床受益效果。

关键词

程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1), 程序性死亡配体-1 (PD-L1), 免疫检查点抑制剂(ICIs), 心血管毒性

*第一作者。

[#]通讯作者。

Analysis of Risk Factors and Construction of Predictive Models for Cardiovascular Toxic Death in Anti-PD-1/PD-L1 Therapy

Zhihui Yan*, Jia Liu, Zhijie Song, Wenzhong Zhang[#]

Cardiovascular Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 21st, 2025

Abstract

Purpose: This study aimed to investigate risk factors for death from cardiovascular toxicity following anti-PD-1/PD-L1 therapy and develop a predictive model. **Methods:** This study was a single-center retrospective study, which screened the case data of 2665 patients with solid tumors after receiving anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy at the Affiliated Hospital of Qingdao University for 180 days of observation by a systematic retrospective method, 33 cases of cardiovascular toxicity, and the outcome was based on whether or not death from cardiovascular toxicity of anti-PD-1/PD-L1 therapy occurred as the outcome categorized into death and survival groups. A one-way Cox regression analysis was used to analyze the risk factors and control for relevant confounders, and a predictive model was constructed to draw a column-line graph. Finally, Receiver Operating Characteristic (ROC), Decision Curve Analysis (DCA), and Calibration Curve (CC) were used for internal evaluation and internal validation. **Results:** 1) Lymphocyte, Platelet, Diabetes, Types of immune checkpoint inhibitors, Echocardiographic ventricular wall motion abnormalities and monocyte differences between two groups: those with death from cardiovascular toxicity and those without were statistically significant (all $p < 0.05$). 2) Univariate Cox regression identified diabetes (HR = 6.03, 95% CI 1.67~21.77, $p = 0.006$), Types of immune checkpoint inhibitors (HR = 6.62, 95% CI 1.69~25.89, $p = 0.007$), Echocardiographic ventricular wall motion abnormalities (HR = 4.61, 95% CI 1.19~17.85, $p = 0.027$), monocyte HR = 0.02, 95% CI 0.00~0.49, $p = 0.015$) as significant predictors. 3) Multivariate analysis confirmed monocyte (HR = 0.02, 95% CI 0.00~0.77, $p = 0.036$) as an independent predictor. 4) A predictive model for the risk of death from cardiovascular toxicity was constructed by including 4 variables ($p < 0.05$) from univariate Cox regression in a nomogram, with an AUC of 0.88 and 95% CI of 0.75 to 1.00. **Conclusion:** 1) Diabetes, Types of immune checkpoint inhibitors, Echocardiographic ventricular wall motion abnormalities and monocyte were significant predictors of death from cardiovascular toxicity. 2) Monocyte was an independent protective factor, after adjusting for other covariates. 3) A predictive model for the risk of cardiovascular toxic death was constructed by incorporating 4 variables from univariate Cox regression into a nomogram, and this model had good precision, discrimination, accuracy, and clinical benefit effects.

Keywords

Programmatic Cell Death Protein-1 (PD-1), Programming Death Ligand-1 (PD-L1), Immune Examination Point Inhibitors (IcIs), Cardiovascular Toxicity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

近年来肿瘤治疗领域发展迅速,其中以抗程序性细胞死亡蛋白-1 (Programmed cell death-1, PD-1)和程序性死亡配体-1 (Programmed death-ligand 1, PD-L1)治疗为代表的免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitors, ICIs)治疗是一种广受推崇的新兴治疗方案。但是抗 PD-1/PD-L1 治疗在取得巨大成功同时,因自身免疫系统的过度激活,引起一系列具有巨大风险的不良反应,统称为免疫相关不良反应[1][2] (immune-related adverse event, irAE)。其中心血管 irAEs, 又称免疫相关心血管毒性(简称心血管毒性),主要包括心肌炎、心包炎和血管炎、心力衰竭、急性心肌梗死等,目前发生在约 1%~1.5%的患者中,虽然不常见,但心肌炎的死亡率高达 50%,心包炎和血管炎的死亡率分别约为 21%和 6% [3][4]。免疫相关心血管毒性虽属罕见免疫相关不良反应,但其病情进展快、病情重、死亡率高不得不引起人们的重视。因此,为减少抗 PD-1/PD-L1 治疗心血管毒性死亡风险,本文通过筛选出接受抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗后发生心血管毒性的 33 例实体肿瘤患者为研究对象,以是否发生心血管毒性死亡为结局,通过严格纳入排除标准,构建其风险预测模型,帮助医护人员早期识别抗 PD-1/PD-L1 治疗相关心血管毒性死亡危险因素,对肿瘤治疗方案的选择及早期采取个体化干预具有重要意义。使免疫检查点抑制剂治疗这一肿瘤治疗新方案发挥更大作用,造福肿瘤患者,提高其生活质量,减轻肿瘤相关疾病医疗费用负担。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究为回顾性单中心研究。筛选 2018 年 10 月至 2023 年 10 月在青岛大学附属医院接受抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗后发生心血管毒性的 33 例实体肿瘤患者的病例资料,观察 180 天,年龄 46~83 岁,中位数年龄 67 岁(61, 72)岁,纳入标准: 1. 年龄 ≥ 18 岁; 2. 经病理学或细胞学诊断为实体恶性肿瘤; 3. 至少接受过 1 次 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗; 4. 符合《2022 欧洲心脏病学会肿瘤心脏病指南》《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 2023》及《免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议》心血管毒性诊断标准[5]-[7]; 5. 病历资料相对完整且可随访 1 年。排除标准: 1. 原发肿瘤不明确,病理结果及临床分期不明确; 2. 合并多种原发恶性肿瘤; 3. 抗 PD-1/PD-L1 治疗期间发生急性感染; 4. 存在免疫缺陷或合并自身免疫性疾病; 5. 免疫治疗后心脏生物标志物升高或出现心血管疾病相关症状、体征归因于其他诊断明确的疾病。本研究为回顾性研究,对患者无干预,已通过医院医学伦理委员会审批(审批号: QYFYWZLL29401)。所有流程符合医学伦理学要求和赫尔辛基宣言。

2.2. 研究方法

2.2.1. 研究工具

通过咨询相关专家及文献回顾法收集既往文献[8]中描述的心血管毒性可能影响因素,据此收集患者以下信息。① 一般人口学特征: 包括性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI) ($=\text{体重(kg)}/\text{身高}^2(\text{m}^2)$); ② 疾病相关情况: 美国东部合作肿瘤学组体能状态评分(eastern cooperative oncology group, ECOG)、肿瘤分期、肿瘤是否转移、是否合并其他免疫不良反应; ③ 既往史: 包括吸烟史、饮酒史、合并高血压、冠心病、糖尿病; ④ 实验室指标: 血常规相关指标及通过其计算得出全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI) $= \text{中性粒细胞} \times \text{单核细胞}/\text{淋巴细胞}$ 、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII): $\text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数}/\text{淋巴细胞计数}$ 、全身炎症总指数(aggregate index of systemic inflammation, AISI): $\text{血小板计数} \times \text{单核细胞计数} \times \text{中性粒细胞计数}/\text{淋巴细胞计数}$; ⑤ 治疗方式: 是否联合治疗、免疫检查点抑制剂药物分类; ⑥ 心血管毒性相关辅助检查: 心脏彩超室壁运动异

常、心电图 ST-T 改变、II~III°房室传导阻滞。

2.2.2. 统计学方法

应用 SPSS 27.0 及 R version 4.3.0 统计软件对数据进行处理和分析。分析前对连续性计量资料使用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,经检验本研究所有连续性计量资料都不符合正态分布,因此计量资料以中位数(四分位数间距) [M (Q1, Q3)]表示,组间比较采用两独立样本的 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(百分率) [n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验法,通过 RCS 限制性立方样条图判断其相关关系是否为非线性,综合单因素 Cox 回归分析($p < 0.05$)和多因素 Cox 回归分析($p < 0.05$)两项 p 值结果及查阅相关文献得到的变量作为构建心血管毒性死亡风险预测模型的输入变量。采用 R version 4.3.0 软件绘制心血管毒性死亡列线图预测模型,绘制校准曲线验证模型的拟合度。采用受试者工作特征(ROC)曲线判断模型的预测效度。采用决策曲线分析(DCA)是评估该预测模型在实际临床决策中应用价值。以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象的基本特征

本研究共纳入 33 例患者,其中,男 28 例(84.85%),女 5 例(15.15%),纳入患者的中位年龄为 67 岁(61, 72)岁;有吸烟史 17 例(51.52%),有饮酒史 13 例(39.39%)有高血压史 13 例(28.89%),有糖尿病史 5 例(15.15%),有冠心病 3 例(9.09%),有 ECOG 评分 > 1 的 5 例(15.15%),肿瘤临床分期:II~III 期 13 例(39.39%),IV 期 20 例(60.61%);在观察期内发生心血管毒性死亡的患者 10 例,存活的患者 23 例。纳入研究的影响因素差异性分析结果显示淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、合并糖尿病、免疫检查点抑制剂种类、彩超室壁运动异常在心血管毒性存活组和死亡组间的差异均有统计学意义(均 $p < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of the clinical data of the two groups of patients
表 1. 两组患者的临床资料比较

变量	总和 (n = 33)	心血管毒性存活组 (n = 23)	心血管毒性死亡组 (n = 10)	统计量	p
年龄	67.00	63.00	70.50	Z = -1.24	0.216
M (Q1, Q3)	(61.00, 72.00)	(60.00, 69.50)	(64.75, 72.00)		
BMI*	23.53	24.09	23.43	Z = -0.18	0.860
M (Q1, Q3)	(20.72, 24.97)	(20.77, 24.79)	(21.05, 26.48)		
白细胞计数($\times 10^9$)	6.39	6.39	6.62	Z = -0.10	0.923
M (Q1, Q3)	(5.26, 7.87)	(5.10, 7.73)	(5.32, 7.80)		
中性粒细胞计数($\times 10^9$)	4.23	4.16	4.39	Z = -0.61	0.544
M (Q1, Q3)	(2.94, 5.43)	(2.94, 5.25)	(3.19, 6.73)		
淋巴细胞计数($\times 10^9$)	1.54	1.64	0.96	Z = -1.98	0.048
M (Q1, Q3)	(1.07, 1.93)	(1.29, 1.94)	(0.68, 1.52)		
单核细胞计数($\times 10^9$)	0.56	0.60	0.43	Z = -2.29	0.022
M (Q1, Q3)	(0.44, 0.70)	(0.49, 0.81)	(0.24, 0.52)		
血小板计数	203.00	222.00	165.50	Z = -2.45	0.014
M (Q1, Q3)	(164.00, 256.00)	(196.00, 291.50)	(153.25, 196.50)		
SIRI * ($\times 10^9$)	1.43	1.42	2.51	Z = -0.75	0.451
M (Q1, Q3)	(0.94, 3.15)	(0.97, 2.49)	(0.95, 4.99)		
SII*	634.67	572.49	949.14	Z = -0.83	0.406
M (Q1, Q3)	(356.71, 1011.42)	(358.66, 773.89)	(290.61, 2197.13)		

续表

AISI * ($\times 10^9$) M (Q ₁ , Q ₃)	331.74 (208.79, 657.02)	311.06 (221.31, 517.23)	467.88 (150.29, 886.79)	Z = -0.17	0.862
性别, n (%)				-	0.627
男	28 (84.85)	20 (86.96)	8 (80.00)		
女	5 (15.15)	3 (13.04)	2 (20.00)		
ECOG*, n (%)				-	0.149
≤1	28 (84.85)	21 (91.30)	7 (70.00)		
>1	5 (15.15)	2 (8.70)	3 (30.00)		
吸烟史, n (%)				-	1.000
否	16 (48.48)	11 (47.83)	5 (50.00)		
是	17 (51.52)	12 (52.17)	5 (50.00)		
饮酒史, n (%)				-	1.000
否	20 (60.61)	14 (60.87)	6 (60.00)		
是	13 (39.39)	9 (39.13)	4 (40.00)		
肿瘤分期, n (%)				-	0.701
II~III 期	13 (39.39)	10 (43.48)	3 (30.00)		
IV 期	20 (60.61)	13 (56.52)	7 (70.00)		
高血压, n (%)				-	0.461
否	20 (60.61)	15 (65.22)	5 (50.00)		
是	13 (39.39)	8 (34.78)	5 (50.00)		
糖尿病, n (%)				-	0.021
否	28 (84.85)	22 (95.65)	6 (60.00)		
是	5 (15.15)	1 (4.35)	4 (40.00)		
冠心病, n (%)				-	0.212
否	30 (90.91)	22 (95.65)	8 (80.00)		
是	3 (9.09)	1 (4.35)	2 (20.00)		
免疫检查点抑制剂种类, n (%)				-	0.022
PD-1	30 (90.91)	23 (100.00)	7 (70.00)		
PD-L1	3 (9.09)	0 (0.00)	3 (30.00)		
联合治疗, n (%)				-	1.000
否	4 (12.12)	3 (13.04)	1 (10.00)		
是	29 (87.88)	20 (86.96)	9 (90.00)		
其他免疫不良反应, n (%)				-	0.455
否	14 (42.42)	11 (47.83)	3 (30.00)		
是	19 (57.58)	12 (52.17)	7 (70.00)		
肿瘤转移, n (%)				-	1.000

续表

否	10 (30.30)	7 (30.43)	3 (30.00)		
是	23 (69.70)	16 (69.57)	7 (70.00)		
彩超室壁运动异常 n (%)				-	0.026
否	20 (60.61)	17 (73.91)	3 (30.00)		
是	13 (39.39)	6 (26.09)	7 (70.00)		
心电图 ST-T 异常 n (%)				-	0.071
否	8 (24.24)	8 (34.78)	0 (0.00)		
是	25 (75.76)	15 (65.22)	10 (100.00)		
II~III 度房室传导阻滞 n (%)				-	1.000
否	30 (90.91)	21 (91.30)	9 (90.00)		
是	3 (9.09)	2 (8.70)	1 (10.00)		

Z: Mann-Whitney U 检验, -: Fisher exact 检验。 $\bar{x} \pm s$: 平均数 $\pm$ 标准差, M: 中位数, Q_1 : 第一四分位数, Q_3 : 第三四分位数。
*: BMI (身体质量指数) SIRI (全身炎症反应指数) SII (全身免疫炎症指数) AISI (全身炎症总指数) ECOG (美国东部合作肿瘤学组体能状态评分)。

3.2. 构建心血管毒性风险预测模型

把所有变量都纳入单因素 Cox 回归, 根据相关文献检索及相关专家建议本研究拟将单因素 Cox 回归分析 $p < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 回归分析, 这些变量中单核细胞数为连续性数值变量, 使用 RCS (限制性立方样条) 评价其与是否发生心血管毒性死亡结局关系是否为非线性, 见图 1, 单核细胞数 p for non-linear > 0.05 (0.923), 因此与心血管毒性死亡结局不存在非线性关系。为后续构建预测模型临床实用性高, 将相关变量进行赋值: 免疫检查点抑制剂种类(PD-1 赋值 1, PD-L1 赋值 2)、合并糖尿病(否 = 0, 是 = 1)、彩超室壁运动异常(否 = 0, 是 = 1); 将重新赋值后的变量进行单 + 多因素 Cox 回归分析(单因素 Cox 回归分析 $p < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 回归), 单因素 Cox 回归分析结果显示合并糖尿病(HR = 6.03, 95% CI 为 1.67~21.77, $p = 0.006$)、免疫检查点抑制剂种类(HR = 6.62, 95% CI 为 1.69~25.89, $p = 0.007$)、彩超室壁运动异常(HR = 4.61, 95% CI 为 1.19~17.85, $p = 0.027$)、单核细胞数(HR = 0.02, 95% CI 为 0.00~0.49, $p = 0.015$)是心血管毒性死亡发生的预测因素。对于是否合并糖尿病、彩超室壁运动异常及免疫检查点抑制剂种类绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 如图 2 所示, 经 Log-rank 检验均具有统计学意义($p < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 单核细胞数(HR = 0.02, 95% CI 为 0.00~0.77, $p = 0.036$)为心血管毒性死亡发生的独立保护因素, 见表 2。对单因素 Cox 回归显示有统计学意义($p < 0.05$)心血管毒性死亡发生的预测因素分别控制性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、肿瘤分期混杂因素后显示单核细胞数、免疫检查点抑制剂种类、彩超室壁运动异常仍是心血管毒性死亡发生的预测因素($p < 0.05$), 见表 3。因此, 将单因素 Cox 回归 4 个变量作为输入特征, 纳入列线图中构建心血管毒性风险预测模型。

3.3. 列线图构建的心血管毒性预测模型及效果评价

将单因素 Cox 回归 4 个变量纳入列线图中构建 120 天心血管毒性死亡风险预测模型, 见图 3, 不同变量对应的数值均不同, 然后将每一个变量对应的得分求和, 所得总分可以在下方的总分值上读出, 总分对应下边心血管毒性 120 天生存概率。因此, 此模型可以实现每个患者的个体化预测。对列线图构建的心血管毒性死亡风险预测模型进行验证, 绘制 ROC 曲线, 见图 4, AUC 为 0.88, 95% CI 为 0.75~1.00, 说明列线图模型精确度和区分度较好, 内部评价与内部验证的校准曲线较贴合, 揭示模型的预测概率和

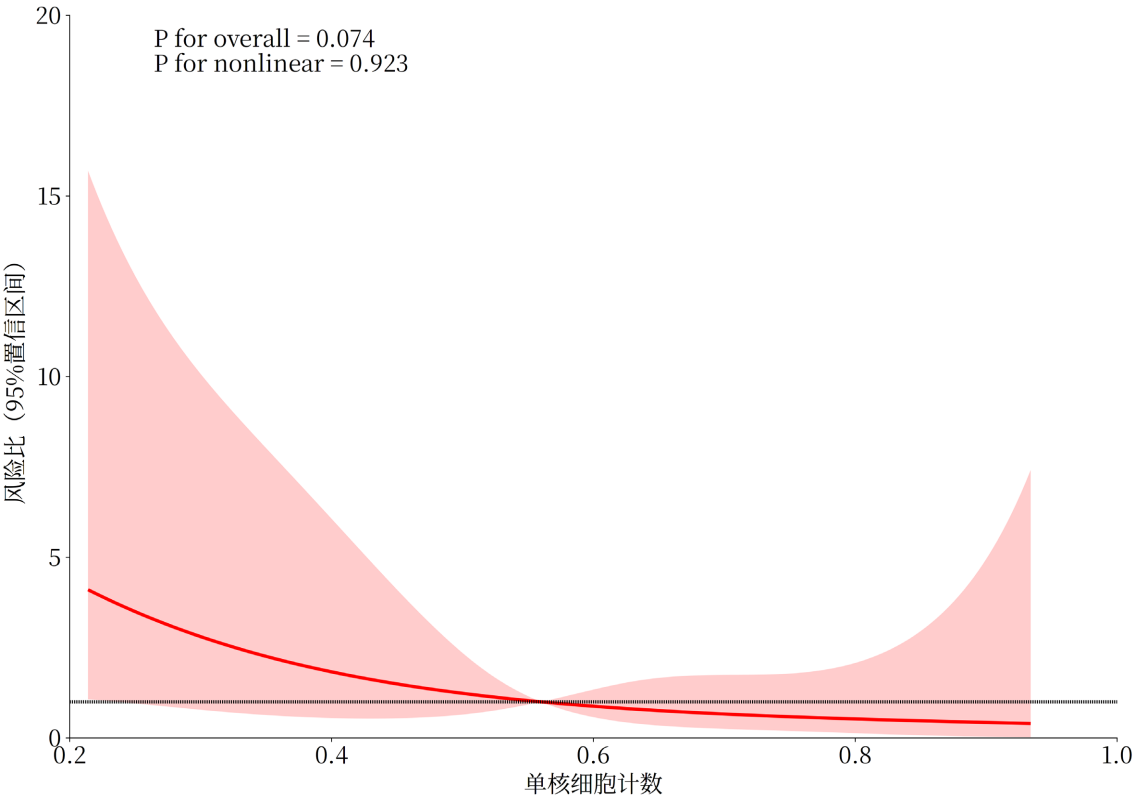
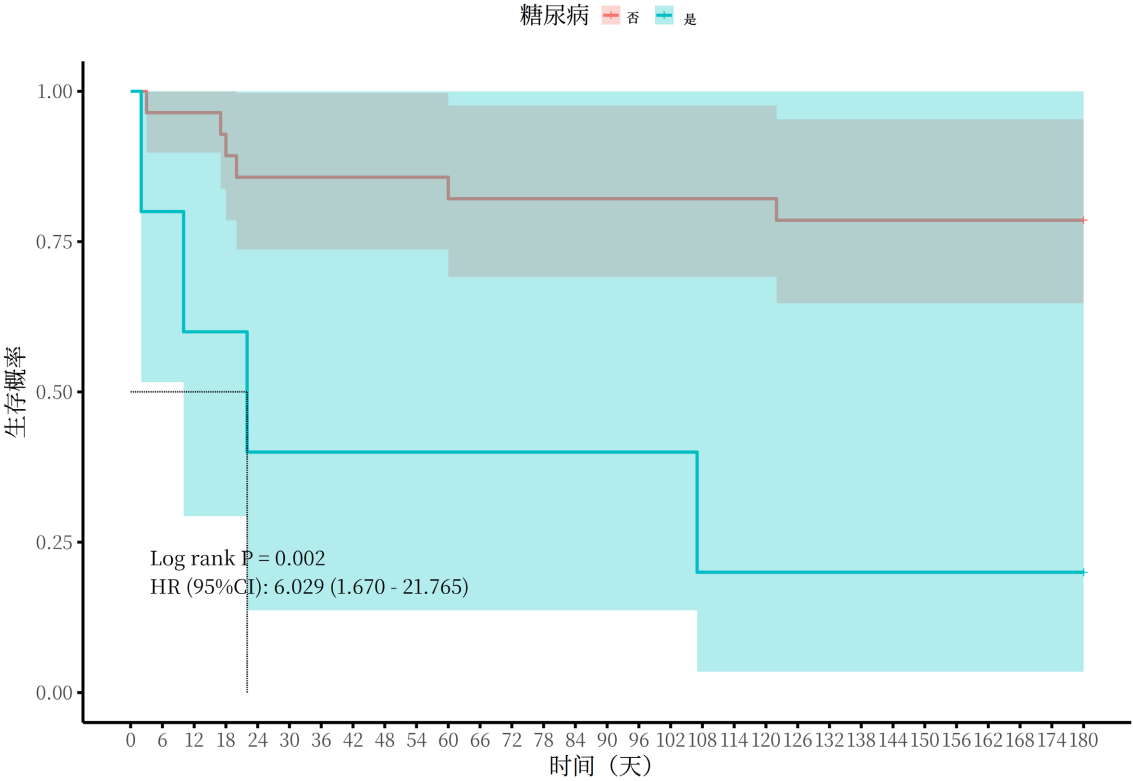


Figure 1. RCS curve of monocyte count
图 1. 单核细胞数 RCS 曲线



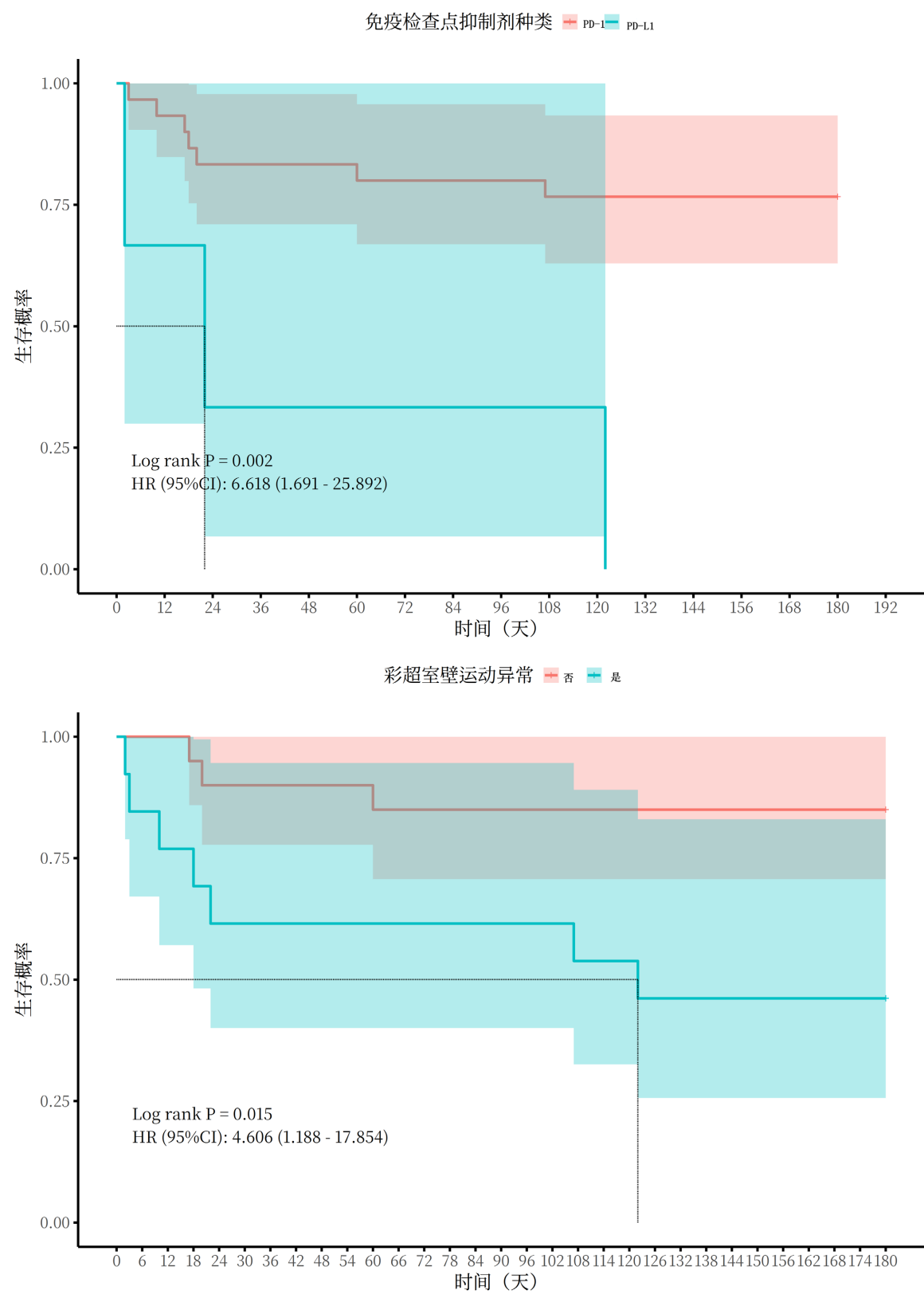


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve
图 2. Kaplan-Meier 生存曲线

Table 2. Results of univariate + multivariate Cox regression for death from cardiovascular toxicity following anti-PD-1/PD-L1 therapy**表 2.** 抗 PD-1/PD-L1 治疗心血管毒性死亡风险单因素 + 多因素 Cox 回归结果

变量	单因素					多因素				
	β	S.E	Z	p	HR (95% CI)	β	S.E	Z	p	HR (95% CI)
性别										
男					1.00 (Reference)					
女	0.32	0.79	0.41	0.683	1.38 (0.29~6.52)					
ECOG*										
≤1					1.00 (Reference)					
>1	1.07	0.69	1.55	0.122	2.91 (0.75~11.29)					
吸烟史										
否					1.00 (Reference)					
是	-0.06	0.63	-0.10	0.924	0.94 (0.27~3.25)					
饮酒史										
否					1.00 (Reference)					
是	0.09	0.65	0.15	0.883	1.10 (0.31~3.90)					
肿瘤分期										
II~III 期					1.00 (Reference)					
IV 期	-0.56	0.69	-0.81	0.416	0.57 (0.15~2.21)					
高血压										
否					1.00 (Reference)					
是	0.57	0.63	0.90	0.368	1.77 (0.51~6.13)					
糖尿病										
否					1.00 (Reference)					1.00 (Reference)
是	1.80	0.65	2.74	0.006	6.03 (1.67~21.77)	1.28	0.68	1.88	0.060	3.60 (0.95~13.63)
冠心病										
否					1.00 (Reference)					
是	1.24	0.80	1.56	0.120	3.46 (0.72~16.54)					
免疫检查点抑制剂种类										
PD-1					1.00 (Reference)					1.00 (Reference)
PD-L1	1.89	0.70	2.72	0.007	6.62 (1.69~25.89)	0.50	0.78	0.64	0.523	1.64 (0.36~7.50)
联合治疗										
否					1.00 (Reference)					
是	0.23	1.05	0.22	0.828	1.26 (0.16~9.93)					
其他免疫不良反应										
否					1.00 (Reference)					

续表

是	0.04	0.69	0.05	0.959	1.04 (0.27~4.01)						
肿瘤转移											
否					1.00 (Reference)						
是	0.69	0.69	1.00	0.319	1.99 (0.51~7.73)						
彩超室壁运动异常											
否					1.00 (Reference)					1.00 (Reference)	
是	1.53	0.69	2.21	0.027	4.61 (1.19~17.85)	1.17	0.79	1.49	0.137	3.21 (0.69~14.97)	
心电图 ST-T 异常											
否					1.00 (Reference)						
是	-0.07	1.05	-0.07	0.948	0.93 (0.12~7.38)						
II~III 度房室传导阻滞											
否					1.00 (Reference)						
是	19.55	8828.62	0.00	0.998	310362351.85 (0.00~Inf)						
年龄	0.03	0.04	0.95	0.341	1.03 (0.96~1.11)						
BMI*	0.01	0.10	0.13	0.899	1.01 (0.84~1.23)						
白细胞	0.03	0.13	0.21	0.833	1.03 (0.79~1.34)						
中性粒细胞	0.10	0.12	0.79	0.429	1.10 (0.87~1.40)						
淋巴细胞	-0.91	0.55	-1.66	0.098	0.40 (0.14~1.18)						
血小板	-0.01	0.01	-1.91	0.056	0.99 (0.98~1.00)						
SIRI*	0.08	0.11	0.76	0.450	1.09 (0.87~1.36)						
SII*	0.00	0.00	1.29	0.198	1.00 (1.00~1.00)						
AISI*	-0.00	0.00	-0.27	0.790	1.00 (1.00~1.00)						
单核细胞	-3.72	1.53	-2.43	0.015	0.02 (0.00~0.49)	-4.06	1.93	-2.10	0.036	0.02 (0.00~0.77)	

HR: 风险比, CI: 置信区间。*: BMI (身体质量指数) SIRI (全身炎症反应指数) SII (全身免疫炎症指数) AISI (全身炎症总指数) ECOG (美国东部合作肿瘤学组体能状态评分)

Table 3. Results of multifactor COX regression after controlling for relevant confounders

表 3. 控制相关混杂因素后多因素 COX 回归结果

变量	模型 1		模型 2		模型 3		模型 4		模型 5	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
单核细胞数	0.02 (0.00~0.49)	0.015	0.02 (0.00~0.53)	0.021	0.01 (0.00~0.44)	0.015	0.01 (0.00~0.53)	0.021	0.01 (0.00~0.46)	0.017
免疫检查点抑制剂种类										
PD-1	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
PD-L1	6.62 (1.69~25.89)	0.007	11.82 (2.34~59.73)	0.003	12.43 (2.30~67.23)	0.003	12.02 (1.79~80.79)	0.011	10.90 (1.62~73.29)	0.014
彩超室壁运动异常										

续表

否	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
是	4.61 (1.19~17.85)	0.027	10.02 (1.22~81.94)	0.032	12.03 (1.39~104.29)	0.024	14.11 (1.43~139.57)	0.024	12.73 (1.28~126.44)	0.030
2 型糖尿病										
否	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
是	6.03 (1.67~21.77)	0.006	7.31 (1.55~34.44)	0.012	9.03 (1.89~43.05)	0.006	11433269876.58 (0.00 ~ Inf)	0.998	29632567226.78 (0.00~Inf)	0.999

HR: 风险比, CI: 置信区间; 模型 1: 单因素 Cox 回归; 模型 2: 控制性别、年龄; 模型 3: 控制性别、年龄、吸烟、饮酒; 模型 3: 控制性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、冠心病; 模型 4: 控制性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、冠心病、肿瘤分期。

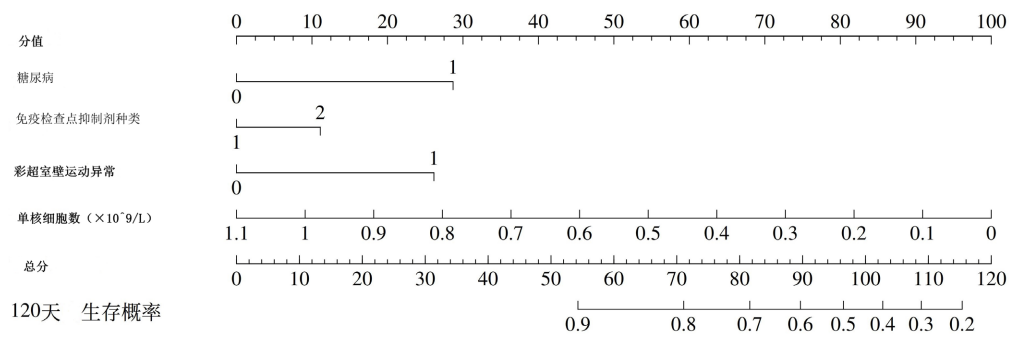


Figure 3. Anti-PD-1/PD-L1 therapy cardiovascular toxicity death column line plot prediction model
图 3. 抗 PD-1/PD-L1 治疗心血管毒性死亡列线图预测模型

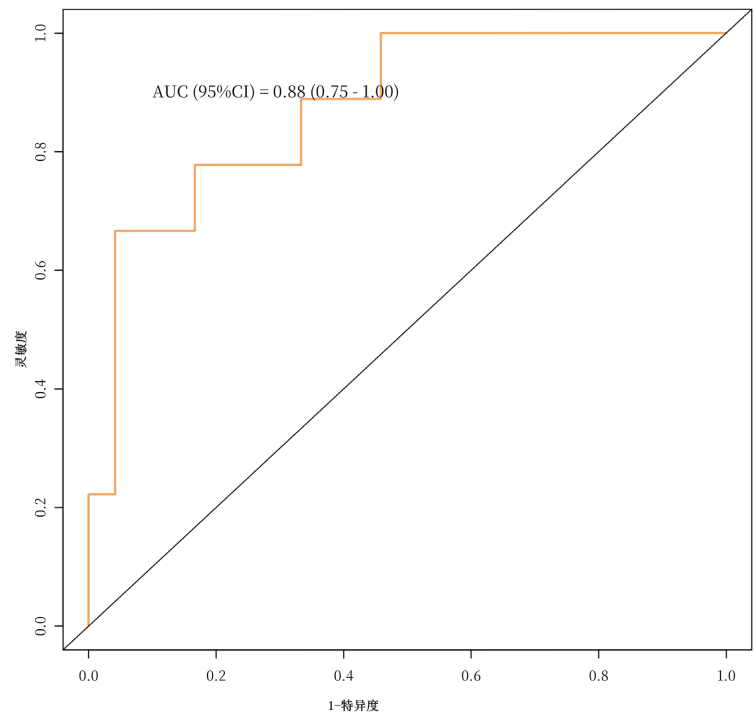


Figure 4. ROC curve of the prediction model for death from cardiovascular toxicity following anti-PD-1/PD-L1 therapy
图 4. 抗 PD-1/PD-L1 治疗心血管毒性死亡预测模型 ROC 曲线

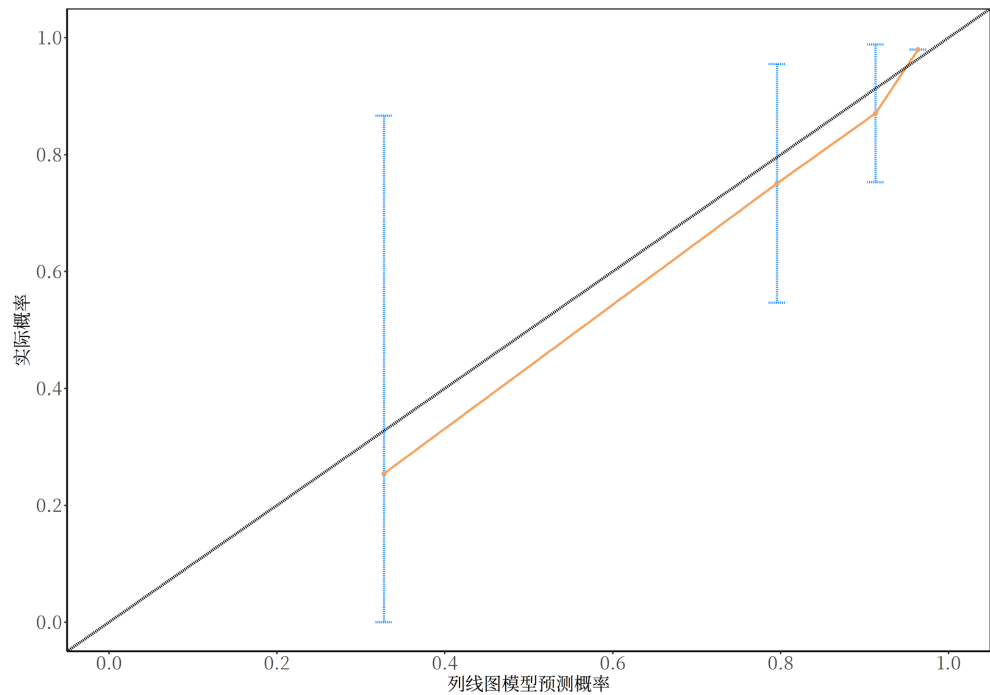


Figure 5. Calibration curve of the model for death from cardiovascular toxicity following anti-PD-1/PD-L1 therapy
图 5. 抗 PD-1/PD-L1 治疗心血管毒性死亡预测模型校准曲线

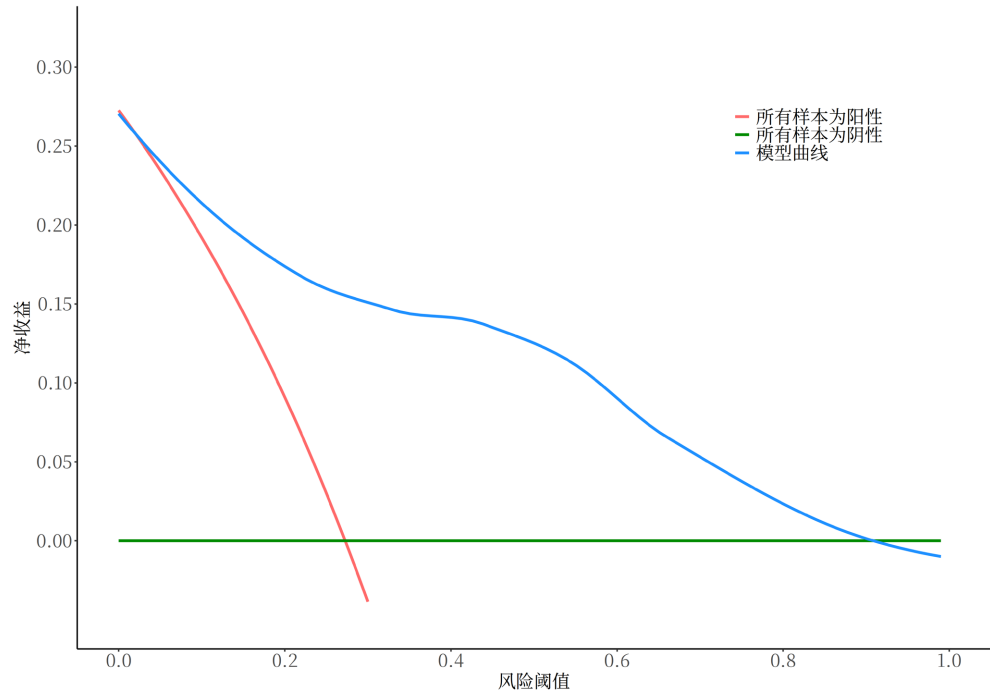


Figure 6. Decision making (DCA) curves of the model for death from cardiovascular toxicity following anti-PD-1/PD-L1 therapy
图 6. 抗 PD-1/PD-L1 治疗心血管毒性死亡预测模型决策(DCA)曲线

实际情况之间吻合度良好，显示预测模型的准确性，见图 5。DCA 曲线显示此模型对临床受益有较好的效果，见图 6。

4. 讨论

心血管毒性属于罕见不良反应,发生率相对较低,但病死率极高,目前还缺乏权威的诊断标准和明确的机制,仍需进一步研究,临床上如何早期识别心血管毒性死亡并提供有效的医疗护理至关重要因此,通过系统性分析心血管毒性死亡的危险因素,构建预测模型对心血管毒性死亡的防治具有较高的临床价值。本研究通过单因素差异性分析得出,患者的淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、合并糖尿病、免疫检查点抑制剂种类、彩超室壁运动异常均是心血管毒性死亡的影响因素,差异有统计学意义(均 $p < 0.05$)。单因素 Cox 回归分析($p < 0.05$)结果显示,合并糖尿病、免疫检查点抑制剂种类、彩超室壁运动异常、单核细胞数是心血管毒性死亡发生的预测因素。多因素 Cox 回归分析($p < 0.05$)单核细胞数是心血管毒性死亡发生的独立保护因素。将单因素 Cox 回归 4 个变量纳入列线图中构建心血管毒性死亡风险预测模型,结果表明,这 4 个影响因素在预测模型中表现良好,此模型具有良好的精确性、区分度、准确性及临床受益效果,可作为心血管毒性死亡的风险预测因素。因此,提示医护人员在工作中,可基于上述影响因素采取相应的预防和干预措施,帮助医护工作者早期识别 PD-1/PD-L1 抑制剂相关心血管毒性死亡危险因素,对肿瘤治疗方案的选择及早期采取预防性措施具有重要意义,提高肿瘤患者生存率及生活质量,减少肿瘤治疗费用。

免疫相关心血管毒性中最常见、危害大的主要包括心肌炎、心包炎和血管炎,巨噬细胞和 T 细胞浸润是心肌炎和心包炎的特征,也是血管炎引起的动脉粥样硬化加速的特征[9]。在 ICI 相关心肌炎中,单核细胞(尤其是促炎的经典单核细胞和中间单核细胞)可能因迁移至心脏组织参与炎症反应而减少。例如,心肌炎患者心脏中观察到 T 细胞和巨噬细胞浸润,后者由单核细胞分化而来,提示循环中促炎单核细胞被募集至损伤部位。另外 ICIs 可以引发全身免疫激活,促进单核细胞向炎症部位迁移,单核细胞可能在多个组织中被消耗,加剧循环中的减少。这与本研究一致,期待更多的关于单核细胞对心血管毒性死亡的早期预测价值的相关研究。

多项研究表明糖尿病是免疫检查点抑制剂治疗相关心肌炎的潜在风险因素。一项多变量 Logistic 回归分析表明,糖尿病($OR = 1.96$ 95% CI: 1.05~3.65, $p = 0.034$)是 ICIs 相关心脏毒性发生的独立危险因素[10]。糖尿病对 ICIs 相关心血管毒性发展的影响可能与糖尿病患者的长期慢性炎症有关。众所周知,糖尿病一直被视为一种慢性炎症性疾病。糖尿病患者的长期高糖环境显著增加了细胞因子水平,如白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 5 (IL-5)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 13 (IL-13)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。这些细胞因子在维持自身免疫微环境的平衡方面有十分重要作用,因此糖尿病长期高糖状态引起免疫失衡的慢性病理状态会促进许多疾病[11]~[13]。此外,糖尿病产生的氧化应激还可产生许多炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 和转化生长因子 β [11]。在许多研究中,细胞因子通路已被证实与 irAE 密切相关[14]。此外,糖尿病会影响外周血中 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的数量和活性,对免疫失衡也可能起重要作用[11]。另外对于心血管疾病患者,高血压、糖尿病是一项很重要危险因素,它可促进冠状动脉硬化加速、斑块进展及破裂、心肌重构及心肌缺血[15],而 PD-1/PD-L1 对上述过程也具有重要作用。动脉粥样硬化性疾病属于慢性炎症性疾病,PD-1/PD-L1 激活的 T 淋巴细胞除了攻击心肌细胞外,还可攻击内皮细胞,促进斑块进展和破裂以及对心脏传导系统产生炎症[16] [17]。所以,PD-1/PD-L1 通过损伤内皮细胞、加速斑块进展和破裂、放大心肌炎症及心肌缺血,从而诱发急性冠脉综合征及急性心力衰竭。

超声心动图是疑似心血管毒性患者的一线无创影像学检查,射血分数正常并不能排除心肌炎的诊断,在心肌炎中,可以观察到室壁运动异常,但 $>60\%$ 的患者保留 LVEF,很少严重降低[3] [18]。室壁运动异常是超声心动图检查常见的病理征象,提示心脏局部或整体收缩功能的异常,常预示着心肌损伤较重。心血管毒性患者室壁运动异常常常多阶段受累,进展快速,本研究中新发室壁运动异常对心血管毒性

死亡有一定预测价值。如结合患者心电图及心肌坏死标记物指标综合判断是预测严重心脏事件发挥重要价值。

本文从人口学特征、疾病相关情况、既往史、炎症标志物等方面分析了心血管毒性的风险因素并构建列线图预测模型,有一定临床适用性,为临床上为肿瘤患者抗 PD-1/PD-L1 治疗前治疗策略的选择,减少心血管毒性死亡结局发生提供参考。但是由于本研究为回顾性、小样本量的研究,具有回顾性研究固有局限性。另外构建模型未经验证集验证,研究中构建的模型期待应用于前瞻性队列及大规模临床数据来进一步评估其预测价值。

参考文献

- [1] Bagchi, S., Yuan, R. and Engleman, E.G. (2021) Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **16**, 223-249. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>
- [2] Postow, M.A., Sidlow, R. and Hellmann, M.D. (2018) Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*, **378**, 158-168. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703481>
- [3] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., Nohria, A., Reynolds, K.L., Heinzerling, L.M., *et al.* (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [4] Salem, J., Manouchehri, A., Moey, M., Lebrun-Vignes, B., Bastarache, L., Pariente, A., *et al.* (2018) Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 1579-1589. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30608-9)
- [5] Lyon, A.R., López-Fernández, T., Couch, L.S., Asteggiano, R., Aznar, M.C., Bergler-Klein, J., *et al.* (2022) 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). *European Heart Journal*, **43**, 4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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-2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [7] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1811-1832.
- [8] Yousif, L.I., Tanja, A.A., de Boer, R.A., Teske, A.J. and Meijers, W.C. (2022) The Role of Immune Checkpoints in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 989431. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.989431>
- [9] Wang, J., Okazaki, I., Yoshida, T., Chikuma, S., Kato, Y., Nakaki, F., *et al.* (2010) PD-1 Deficiency Results in the Development of Fatal Myocarditis in MRL Mice. *International Immunology*, **22**, 443-452. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq026>
- [10] Chen, X., Jiang, A., Zhang, R., Fu, X., Liu, N., Shi, C., *et al.* (2022) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardio-toxicity in Solid Tumors: Real-World Incidence, Risk Factors, and Prognostic Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 882167. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882167>
- [11] Dong, G., Li, Y., Zhao, Q., Pang, B., Qi, X., Wei, J., *et al.* (2021) Effects of Diabetes on the Development of Radiation Pneumonitis. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01754-4>
- [12] Parikh, R.B., Min, E.J., Wileyto, E.P., Riaz, F., Gross, C.P., Cohen, R.B., *et al.* (2021) Uptake and Survival Outcomes Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy among Trial-Ineligible Patients with Advanced Solid Cancers. *JAMA Oncology*, **7**, 1843-1850. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4971>
- [13] Tanaka, S., Isoda, F., Ishihara, Y., Kimura, M. and Yamakawa, T. (2001) T Lymphopaenia in Relation to Body Mass Index and TNF- α in Human Obesity: Adequate Weight Reduction Can Be Corrective. *Clinical Endocrinology*, **54**, 347-354. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.1139.cn2155.x>
- [14] Kang, J.H., Bluestone, J.A. and Young, A. (2021) Predicting and Preventing Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity: Targeting Cytokines. *Trends in Immunology*, **42**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.02.006>
- [15] 程菁祎, 沈倩, 封华, 等. 冠心病合并心肌梗死患者沉默信息调节因子3与心功能指标相关性及其预后影响因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(9): 32-36.
- [16] Drobni, Z.D., Zafar, A., Zubiri, L., Zlotoff, D.A., Alvi, R.M., Lee, C., *et al.* (2020) Decreased Absolute Lymphocyte Count and Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Journal*

-
- of the American Heart Association*, **9**, e018306. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018306>
- [17] Kushnareva, E., Kushnarev, V., Artemyeva, A., Mitrofanova, L. and Moiseeva, O. (2022) Myocardial PD-L1 Expression in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 759972. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.759972>
- [18] Awadalla, M., Mahmood, S.S., Groarke, J.D., Hassan, M.Z.O., Nohria, A., Rokicki, A., *et al.* (2020) Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049>