PD-1/PD-L1 抑制剂相关心脏不良事件信号挖掘及危险因素分析Δ

邢元铭[1*],肖乡竹[2],王梓玥[2],兰晶晶[3],陈传鑫[3],滕蒙蒙[3,4#](1. 西安交通大学第一附属医院心血管内科,西安 710061; 2. 西安交通大学医学部基础医学院,西安 710061; 3. 西安交通大学第一附属医院药学部,西安 710061; 4. 郑州大学第二附属医院药学部,郑州 450014)

中图分类号 R969.3;R979.1+9 **文献标志码** A **文章编号** 1672-2124(2026)10-1264-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.10.024

摘 要 目的:系统分析程序性死亡受体1(PD-1)与其配体1(PD-L1)抑制剂相关心脏不良事件(CAEs)的临床特征和致死相关的危险因素,为临床合理使用提供可靠的临床依据。方法:回顾性分析2013年第一季度至2025年第四季度PD-1/PD-L1抑制剂相关CAEs。使用报告比值比法、比例报告比值比法和贝叶斯置信传播神经网络3种方法联合识别CAEs信号;将CAEs分为致死风险组和非致死风险组,采用单因素和多因素logistic回归分析,确定影响死亡结局的独立危险因素。结果:与其他系统不良事件(AEs)相比,CAEs更易发生于老年患者,且预后最差。3种分析方法共同识别出36种CAEs信号,其中报告频率最高的依次为心肌炎、心力衰竭、免疫介导心肌炎。回归分析结果显示,男性、高龄(>80岁)患者、使用PD-L1抑制剂、心肌类疾病及同时发生呼吸或肾脏系统AEs是CAEs致死风险的独立危险因素,而伴随内分泌系统AEs可降低风险。结论:PD-1/PD-L1抑制剂相关CAEs预后极差,共表现出36种临床症状;临床应用该类药物时,应重点监测男性、高龄患者、PD-L1抑制剂使用及合并其他系统AEs的患者,以降低患者死亡率。

关键词 PD-1/PD-L1抑制剂;心脏不良事件;药物警戒;FAERS数据库;危险因素

Signal Mining and Risk Factor Analysis of Cardiac Adverse Events Associated with PD-1/PD-L1 Inhibitors[Δ]

XING Yuanming[1], XIAO Xiangzhu[2], WANG Ziyue[2], LAN Jingjing[3], CHEN Chuanxin[3], TENG Mengmeng[3,4](1. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically analyze the clinical characteristics and fatal-related risk factors of programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitor-associated cardiac adverse events (CAEs), so as to provide reliable clinical evidence for rational clinical medication. METHODS: PD-1/PD-L1 inhibitor-related CAEs reported from the first quarter of 2013 to the fourth quarter of 2025 were retrospectively analyzed. Three methods including reporting odds ratio, proportional reporting ratio and Bayesian confidence propagation neural network were jointly applied to identify CAEs signals. The included CAEs were divided into fatal group and non-fatal group, and univariate and multivariate logistic regression analyses were adopted to determine the independent risk factors affecting death outcomes. RESULTS: Compared with adverse events (AEs) of other systems, CAEs were more likely to occur in elderly patients and had the worst prognosis. A total of 36 CAEs signals were jointly identified by the three analysis methods, among which the most frequently reported ones were myocarditis, heart failure and immune-mediated myocarditis in sequence. The results of regression analysis showed that male, elderly patients aged over 80 years, using PD-L1 inhibitor, myocardial diseases and concurrent respiratory or renal system AEs were independent risk factors for the fatal risk of CAEs, while concomitant endocrine system AEs could reduce the risk. CONCLUSIONS: PD-1/PD-L1 inhibitor-related CAEs have extremely poor prognosis, with a

Δ 基金项目:陕西省重点研发计划项目(No. 2025SF-YBXM-008)
* 助理研究员,博士。研究方向:动脉粥样硬化病理生理。E-mail:yuanmingx@mail.xjtu.edu.cn
# 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:mengmengteng05@163.com

total of 36 clinical manifestations identified. When this class of drugs is used in clinical practice, focused monitoring should be implemented for male patients, elderly patients, those receiving PD-L1 inhibitors, and patients with concurrent AEs in other systems, so as to reduce the mortality of patients.

KEYWORDS PD-1/PD-L1 inhibitors; Cardiac adverse events; Pharmacovigilance; FAERS database; Risk factors

程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 1(PD-L1)抑制剂的应用是肿瘤治疗领域的重要突破,部分癌症类型的临床反应率可达 50%以上[1-2]。PD-1/PD-L1 抑制剂通过重新激活机体免疫反应发挥显著的抗肿瘤作用,但也可能造成正常组织损伤,导致免疫相关不良事件(irAEs)[3]。其中,心脏相关不良事件(cardiac adverse events,CAEs)虽发生率仅约 1%,但死亡率可高达 50%,对存在心血管疾病史的患者尤其危险[4-5]。CAEs 已经成为 PD-1/PD-L1 抑制剂临床应用中的一大威胁,显著限制了发生 CAEs 的肿瘤患者的治疗方案选择。当前,关于 CAEs 的大规模真实世界数据仍然有限,其发生规律、危险因素及预后特征尚缺乏系统研究。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)提供了丰富的真实世界数据,是药物安全性分析的重要来源[6]。既往基于 FAERS 数据库报道的多关注 CAEs 信号类型的流行病学特征,缺乏与其他系统不良事件(AEs)的对比研究,以及对更深入潜在风险因素的系统全面的探索[7-8]。本研究基于 FAERS 数据库,对 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 进行系统分析,旨在探讨该类药物相关 CAEs 的临床特征及致死相关危险因素,为临床合理使用该类药物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 系统,覆盖 2013 年第一季度至 2025 年第四季度。每季度数据涉及患者临床信息、用药信息、不良反应及临床结局等内容。按照 FDA 推荐方法,在 DEMO 表中对重复或更新的报告进行筛选,CASEID 相同选择 FDA_DT 最新的记录,FDA_DT 相同则选择 PRIMARYID 最大的数据。7 类数据报表根据 PRIMARYID 进行整合,形成完整分析数据库。

1.2 药物和不良反应筛选

本研究以 PD-1/PD-L1 抑制剂为主要药物,在 DRUG 表中在字段 DRUGNAME 和 PROD_AI 筛选包含帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗和信迪利珠单抗等。仅纳入将上述药物标记为“首要怀疑”的病例报告,无论单药或联合其他方案治疗。所有 AEs 均采用《监管活动医学词典》(MedDRA)[9]进行编码,首选术语(PT)用于描述 AEs 结果。所有 PT 均映射至系统器官分类,本研究重点关注 CAEs。同时,为便于比较分析,提取 MedDRA 系统器官分类(SOC)中胃肠道系统疾病、呼吸、胸及纵隔系统疾病、内分泌系统疾病、免疫系统疾病、肝胆系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病等主要 SOC 对应的 AEs 数据。

1.3 CAEs 识别与分析

CAEs 的信号检测采用 3 种公认的药物警戒方法:报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)及贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)的信息组分(IC)方法[10-11]。3 种方法同时使用,以降低单一算法偏倚。3 种方法均基于 2×2 列联表分析目标药物与不良事件的统计关联,计算公式参考已发表的文献[10-11]。本研究将 3 种方法均检测到的阳性信号定义为统计学显著信号。阳性信号判定标准(至少 3 例病例):(1)ROR 方法——ROR 的 95%置信区间(CI)下限(ROR_{025})>1;(2)PRR 方法——PRR≥2 且 $\chi^2 \geq 4$;(3)BCPNN 方法——IC 的 95%CI 下限(IC_{025})>0。ROR、PRR 和 IC 值越高,提示 CAEs 与 PD-1/PD-L1 抑制剂关联性越强。

1.4 危险因素分析

通过 3 种方法均识别的阳性 CAEs 的患者,根据结局(outcome 表)分为致死风险与非致死风险两组。致死风险组包括结局为“死亡”或“威胁生命”的患者,其余归为非致死风险组。对于同一病例报告的多种结局,取最严重记录进行分析,并排除关键变量(年龄、性别、结局)缺失的病例。分析变量包括年龄、性别、报告国家、药物分类、CAEs 类型及同时合并其他系统(胃肠道系统、内分泌系统、肾脏系统、肝胆系统等)AEs 情况等。首先通过 LASSO 回归分析去除存在共线性的变量。单因素 logistics 回归分析筛选与致死 CAEs 相关的潜在危险因素。单因素 logistics 分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素 logistics 回归,$P<0.05$ 的变量为致死结局的独立危险因素。通过 Hosmer-Lemeshow 检验对模型的拟合度进行分析,$P>0.05$ 表示拟合度良好。利用方差膨胀因子(variance inflation factor,VIF)对最终模型变量的共线性进行检验,VIF<5 认为不存在严重共线性。

1.5 统计学方法

采用描述性统计分析 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 患者的临床特征,包括性别、年龄、报告国家及报告时间。CAEs 与其他系统 AEs 的差异比较,连续变量采用方差分析或秩和检验,分类变量采用 χ^2 检验。

对 3 种信号检测方法识别出的阳性 CAEs,分析疾病发生时间(TTO),定义为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗起始至首次 CAEs 发生的时间。治疗开始时间来自 THER 表中 START_DT,CAEs 发生时间为 DEMO 表中 EVENT_DT,去除不合理数据,如 START_DT 早于 EVENT_DT。对关键亚组(年龄、性别、具体药物及结局)的 TTO 进行比较,结果以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。

所有统计分析使用 R 软件完成,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEs 报告患者的临床特征

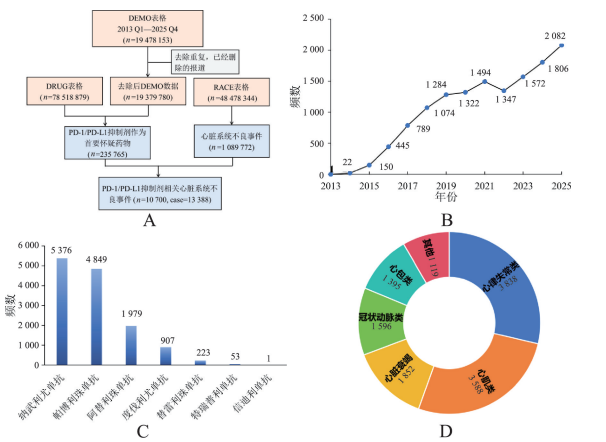
纳入心脏、肝胆、呼吸、免疫、内分泌、肾脏和胃肠道等系

统 AEs 以及合并两类以上系统的患者进行统计。结果显示(表 1),与其他系统的 AEs 相比,CAEs 更易发生于老年患者,>65 岁患者占 48.7%。CAEs 预后最为严重,死亡报告比例(17.0%)显著高于其他系统。各系统间不同年龄、性别、药物分类、结局及 TTO 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1　不同系统不良事件的基线特征

特征	心脏系统	肝胆系统	呼吸、胸及纵隔系统	免疫系统	内分泌系统	肾脏及泌尿系统	胃肠道系统	合并两类系统及以上	χ^2/Z	P
年龄/例(%)									1 425.1	<0.001
≤50 岁	398(7.0)	907(10.5)	936(6.6)	335(10.9)	611(10.8)	363(6.4)	1 780(10.2)	1 829(9.4)		
>50~65 岁	1 304(22.8)	2 172(25.2)	3 323(23.5)	648(21.1)	1 508(26.8)	1 340(23.8)	4 573(26.1)	5 300(27.2)		
>65~80 岁	2 315(40.5)	3 228(37.4)	5 747(40.6)	824(26.8)	2 116(37.6)	2 463(43.7)	6 029(34.4)	7 904(40.6)		
>80 岁	467(8.2)	464(5.4)	862(6.1)	110(3.6)	287(5.1)	384(6.8)	826(4.7)	1 127(5.8)		
未知	1 237(21.6)	1 861(21.6)	3 273(23.1)	1 155(37.6)	1 111(19.7)	1 090(19.3)	4 328(24.7)	3 290(16.9)		
性别/例(%)									2 024.3	<0.001
女性	1 793(31.3)	2 877(33.3)	4 187(29.6)	930(30.3)	2 374(42.1)	1 851(32.8)	6 953(39.6)	7 222(37.1)		
男性	3 286(57.4)	4 446(51.5)	8 545(60.4)	1 267(41.2)	2 746(48.7)	3 315(58.8)	8 982(51.2)	10 710(55.1)		
未知	642(11.2)	1 309(15.2)	1 409(10.0)	875(28.5)	513(9.1)	474(8.4)	1 601(9.1)	1 518(7.8)		
药物分类/例(%)									426.7	<0.001
PD-1 抑制剂	4 417(77.2)	6 365(73.7)	10 278(72.7)	2 402(78.2)	4 634(82.3)	4 464(79.1)	13 842(78.9)	15 538(79.9)		
PD-L1 抑制剂	1 304(22.8)	2 267(26.3)	3 863(27.3)	670(21.8)	999(17.7)	1 176(20.9)	3 694(21.1)	3 912(20.1)		
结局/例(%)									1 933.0	<0.001
死亡	972(17.0)	817(9.5)	2 274(16.1)	197(6.4)	291(5.2)	344(6.1)	1 255(7.2)	2 319(11.9)		
威胁生命	314(5.5)	189(2.2)	461(3.3)	169(5.5)	145(2.6)	100(1.8)	350(2.0)	708(3.6)		
住院	1 836(32.1)	2 827(32.8)	4 474(31.6)	724(23.6)	1 743(30.9)	1 813(32.1)	6 054(34.5)	6 345(32.6)		
其他	2 599(45.4)	4 799(55.6)	6 932(49.0)	1 982(64.5)	3 454(61.3)	3 383(60.0)	9 877(56.3)	10 078(51.8)		
TTO/[$M(P_{25},P_{75})$,d]	43(17,127)	40(15,106)	42(13,117)	20(3,64)	83(29,169)	56(19,145)	44(13,123)	34(11,102)	712.6	<0.001

经过去除重复,PD-1/PD-L1 抑制剂药物以及 PT 选择等数据清洗后,共纳入 10 700 例患者及 13 388 例与 PD-1/PD-L1 抑制剂相关的 CAEs 报告(图 1)。2013—2025 年,CAEs 年度报告数量整体呈现上升趋势。纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗报告病例数排名前三。



A. PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 筛选流程;B. CAEs 2013—2025 年度报告数量;C. 各药物报告数据;D. CAEs 分类报告数据。

图 1　PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 基本特征

2.2　信号检测分析

经 3 种分析方法共同鉴定 36 个阳性 CAEs 信号(表 2),其中报告频率最高的依次为心肌炎、心力衰竭、免疫介导性心肌炎。与 PD-1/PD-L1 抑制剂关联最强的是免疫介导性心包炎、免疫介导性心肌炎以及恶性心包炎。

2.3　疾病发生时间分析

进一步筛选 3 种同时识别的阳性信号的病例并具有 TTO 的数据,共 2 804 例 CAEs 病例纳入 TTO 分析(表 3)。PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 的中位 TTO 为 36 d。男性患者 CAEs 的 TTO 显著早于女性患者($P=0.003$)。预后为死亡或者威胁生命,发生心肌炎,发生国家在日本或中国,合并肝胆、呼吸或胃肠道 AE 的患者的 TTO 也显著提前($P<0.05$)。

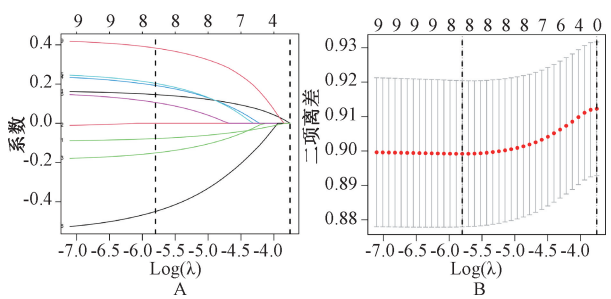
2.4　危险因素分析

将经 3 种信号检测方法识别的 CAEs 病例纳入分析,筛选与致死风险相关的危险因素。经 LASSO 回归去除存在共线性的变量后,将年龄、性别、药物分类、心脏系统亚组分类、合并肝胆系统 AEs、合并呼吸系统 AEs、合并内分泌系统 AEs 以及合并肾脏系统 AEs 8 个变量纳入危险因素分析(图 2)。单因素 logistics 回归分析结果显示(图 2),性别、年龄、药物分类、心脏系统亚组分类、合并肝胆系统 AEs、合并呼吸系统 AEs、合并内分泌系统 AEs 以及合并肾脏系统 AEs 可能是患者致死风险的危险因素($P<0.1$)。进一步多因素 logistics 回归分析结果显示(图 3),男性(OR=1.23)、高龄(>80 岁,OR=1.56)、使用 PD-L1 抑制剂(OR=1.30)、心肌类疾病及合并呼吸、胸及纵隔系统 AEs(OR=1.26)和肾脏及泌尿道系统 AEs(OR=1.51),均会显著增加 CAEs 患者的致死风险;而伴随内分泌系统 AEs(OR=0.55),则表现出降低 CAEs 患者致死风险。另外,Hosmer-Lemeshow 检验证明该模型的理论值与实际值之间的拟合度较好($\chi^2=5.573$,$P=0.695$)。且最终模型中的变量的 VIF 均<5,不存在严重的共线性问题(表 4)。

表 2　PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 应用 ROR、MHRA 和 BCPNN 方法分析信号

SOC(编码)	频数	ROR		PRR		BCPNN	
		ROR	ROR_{025}	PRR	χ^2	IC	IC_{025}
心肌类疾病(10028593)							
心肌炎(10028606)	1 709	23.7	22.4	23.6	30 162.1	4.3	4.2
免疫介导性心肌炎(10082606)	919	229.0	204.1	228.6	65 558.4	6.2	6.1
心肌病(10007636)	286	3.1	2.7	3.1	384.7	1.6	1.4
应激性心肌病(10066286)	133	2.9	2.5	2.9	163.0	1.5	1.3
自身免疫性心肌炎(10064539)	101	97.5	74.4	97.5	4 955.6	5.7	5.3
心肌损伤(10085879)	75	10.9	8.6	10.9	601.0	3.3	3.0
心肌心包炎(10028650)	25	5.5	3.7	5.5	84.0	2.4	1.8
心肌水肿(10064966)	8	2.6	1.3	2.6	6.5	1.4	0.4
急性心肌病(10048377)	6	3.6	1.6	3.6	8.4	1.8	0.7
慢性心肌炎(10087106)	4	28.1	9.3	28.1	62.2	4.5	3.0
各类心脏衰竭(10019280)							
心力衰竭(10007554)	1 213	2.1	2.0	2.1	717.3	1.1	1.0
急性心力衰竭(10007556)	138	2.8	2.3	2.8	151.0	1.4	1.2
急性左心室衰竭(10063081)	12	2.3	1.3	2.3	7.7	1.2	0.4
心包类疾病(10034468)							
心包积液(10034474)	750	4.8	4.4	4.8	2 124.1	2.2	2.1
心包炎(10034484)	274	2.1	1.9	2.1	160.7	1.1	0.9
心包填塞(10007610)	224	7.1	6.2	7.1	1 087.0	2.7	2.5
恶性心包炎(10034491)	51	124.8	83.2	124.8	2 807.6	5.8	5.4
免疫介导性心包炎(10087567)	33	267.1	140.6	267.1	2 396.6	6.3	5.6
心包疾病(10061338)	11	6.0	3.2	6.0	38.4	2.5	1.7
胸膜心膜炎(10059361)	10	3.8	2.0	3.8	17.5	1.9	1.0
缩窄性心包炎(10034487)	9	3.1	1.6	3.1	10.8	1.6	0.7
自身免疫性心包炎(10079058)	9	94.7	38.5	94.7	390.7	5.7	4.5
心包纤维化(10048724)	5	5.1	2.1	5.1	12.0	2.3	1.1
Dresslers 综合征(10013637)	3	4.1	1.3	4.1	4.1	2.0	0.5
心律失常类疾病(10007521)							
完全性房室阻滞(10003673)	221	5.3	4.6	5.3	724.7	2.3	2.1
房扑(10003662)	113	2.1	1.8	2.1	65.6	1.1	0.8
房室阻滞(10003671)	109	2.1	1.8	2.1	63.4	1.1	0.8
窦房结功能障碍(10075889)	38	2.4	1.7	2.4	27.8	1.2	0.8
束支阻滞(10006578)	11	2.2	1.2	2.2	5.9	1.1	0.3
冠状动脉类疾病(10011082)							
阵发性心动过速(10043079)	5	3.0	1.2	3.0	4.6	1.5	0.3
急性冠脉综合征(10051592)	129	2.4	2.0	2.4	96.7	1.2	1.0
变异性心绞痛(10036759)	19	2.8	1.8	2.8	19.3	1.4	0.8
其他(10014662,10046973,10007543,10007581)							
非感染性心内膜炎(10062608)	15	15.5	9.0	15.5	164.5	3.8	3.0
主动脉瓣钙化(10050559)	8	2.5	1.2	2.5	5.6	1.3	0.3
心功能失调(10079751)	98	3.1	2.5	3.1	133.3	1.6	1.3
心脏炎(10062746)	18	6.4	4.0	6.4	72.9	2.6	1.9

注：频数≥3，ROR≥2 且 ROR_{025}>0 提示该 AE 与 PD-1/PD-L1 抑制剂存在关联，ROR 值越大说明关联强度越强；频数≥3，PRR≥2 且 χ^2>4 提示该 AE 与 PD-1/PD-L1 抑制剂存在关联，PRR 值越大说明关联强度越强；频数≥3 且 IC_{025}>0 提示该 AE 与 PD-1/PD-L1 抑制剂存在关联，IC 值越大说明关联强度越强。



A. LASSO 回归系数路径图；B. LASSO 回归交叉验证二项偏差曲线。

图 2　LASSO 回归分析

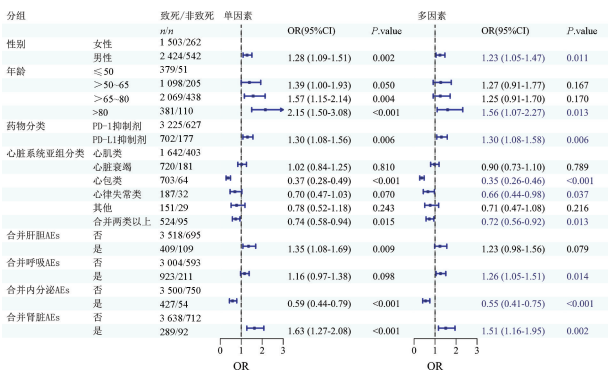


图 3　单因素和多因素 logistics 回归森林图

3　讨论

本研究发现，与其他系统 AEs 相比，PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 更易发生于老年及男性患者，且与较高的死亡风险相关。通过数据分析，共鉴别出 PD-1/PD-L1 抑制剂诱导产生的 36 种 CAEs 信号。此外，发现高龄、男性、心肌类疾病及伴随其他系统 AEs 是 CAEs 致死风险结局的独立危险因素，而合并内分泌系统 AEs 则降低致死风险。上述发现为制定更精准

表 3　不同特征患者亚组中 TTO 比较

特征	频数	TTO/[$M(P_{25},P_{75})$,d]	Z	P	特征	频数	TTO/[$M(P_{25},P_{75})$,d]	Z	P
总体	2 804	36(16,105)			发生国家			51.9	<0.001
性别			−2.9	0.003	日本	798	28(12,85)		
女性	1 013	42(17,123)			美国	342	40(17,118)		
男性	1 713	34(15,97)			法国	425	45(19,121)		
年龄			5.8	0.122	中国	181	26(8,65)		
≤50 岁	247	47(14,136)			其他	1 058	40(19,117)		
50~65 岁	739	42(15,124)			合并肝胆系统 AEs			−5.7	<0.001
65~80 岁	1 394	34(16,95)			否	2 456	39(17,112)		
>80 岁	273	35(20,90)			是	348	24(12,57)		
药物分类			−0.6	0.574	合并呼吸、胸及纵隔系统 AEs			−2.3	0.023
PD-1 抑制剂	2 195	36(16,105)			否	2 043	37(17,109)		
PD-L1 抑制剂	609	39(15,105)			是	761	34(13,98)		
结局分类			28.7	<0.001	合并免疫系统 AEs			−1.6	0.103
致死	513	29(14,80)			否	2 730	36(16,105)		
威胁生命	199	27(13,68)			是	74	30(7,93)		
住院	1 159	41(18,117)			合并内分泌系统 AEs			−0.8	0.392
其他	933	37(16,111)			否	2 523	36(16,105)		
心脏系统亚组分类			26.3	<0.001	是	281	42(16,117)		
心肌类	1 124	28(16,80)			合并肾脏及泌尿道系统 AEs			−1.4	0.159
心脏衰竭	571	42(14,126)			否	2 523	37(16,105)		
心包类	479	49(14,126)			是	281	31(11,109)		
心律失常类	161	40(17,113)			合并胃肠道系统 AEs			−3.0	0.002
其他	116	48(20,121)			否	2 462	37(17,107)		
合并两类以上	353	37(17,123)			是	342	30(9,85)		

表 4　最终模型纳入变量的共线性诊断

变量	分类	VIF	变量	分类	VIF	变量	分类	VIF
性别		1.032	心脏系统亚组分类	心脏衰竭	1.174	合并呼吸、胸及纵隔系统 AEs		1.057
年龄	50~65 岁	3.383		心包类	1.153	合并内分泌系统 AEs		1.017
	>65~80 岁	3.923		心律失常类	1.056	合并肾脏及泌尿系统 AEs		1.030
	>80 岁	2.368		其他	1.047			
药物分类		1.020		合并两类以上	1.119			

注:VIF 为方差膨胀因子,VIF<5 表示无严重共线性。

的监测策略、优化危及生命并发症的临床管理方案提供了重要参考。

本研究采用 3 种方法联合分析,确定了 36 种 CAEs 信号,与药品说明书中已经报道的 CAEs[https://db.yaozh.com/instruct/9176380900581376.html(帕博利珠单抗);https://db.yaozh.com/instruct/4822824747409408.html(纳武利尤单抗);https://db.yaozh.com/instruct/7462447201853440.html(阿特珠单抗)]相比,进一步发现了心绞痛、心内膜炎、急性冠脉综合征等新的 CAEs 信号,同时也扩充了心律失常相关信号的类型。与之前研究[12]结果相似,本研究未发现心房颤动的显著 AEs 信号。然而,帕博利珠单和纳武利尤单抗等药品说明书中均指出,心房颤动可能作为相关 AEs 发生。因此,尽管本研究未观察到明确的信号关联,临床实践中仍应关注其潜在风险。另外,本研究发现 PD-1/PD-L1 抑制剂与免疫介导性心肌炎高度相关(ROR=229.0),与既往研究[13]结果一致,帕博利珠单抗(ROR=245.4)和西米普利单抗(ROR=364.1)同样表现出较强的信号关联。值得注意的是,心力衰竭的报告例数为 1 363 例,但心力衰竭、急性心力衰竭以及急性左心室衰竭的 ROR 在 2~3 之间,提示关联性较弱,可能存在非特异性信号。对于部分罕见 CAEs 信号,其与临床实际之间的关联有待进一步探索。虽然基于研究结果,3 种分析方法均提示 Dressler 综合征可能与 PD-1/PD-L1 抑制剂相关。但该信号主要来源于帕博利珠单抗和纳武利尤单抗 2 种药物。因此,Dressler 综合征与 PD-1/PD-L1 抑制剂之间的相关可能属于偶然发现。然而,鉴于 Dressler 综合征具有一定的临床严重性,临床实践中仍应对此类罕见心血管不良事件保持关注。

基于 FAERS 数据库的分析结果表明,CAEs 在老年人群中高发,其中≥65 岁患者占比达 48.7%。老年患者本身具有较高的心血管疾病基线风险,这一因素可能加剧抗肿瘤治疗相关的心脏毒性的发生风险[14]。同时,合并高血压、冠状动脉综合征、心力衰竭及其他心肌病等心血管疾病,可能进一步提升 CAEs 的发生风险,这也可能是老年人群 CAEs 发生比例较高的原因之一[4]。此外,性别亦可能是影响 CAEs 发生的重要因素,男性患者在 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 CAEs 中所占比例偏高,这可能与肺癌、黑色素瘤等 PD-1/PD-L1 抑制剂主要适应证在男性中的更高患病率相关[15]。需关注的是,CAEs 的临床结局最为严重,其致死风险显著高于其他系统 AEs。该结果与既往研究报道相似,免疫相关性心肌炎致死率超过 50%,明显高于其他类型 AEs[16-17]。鉴于 CAEs 具有较高的临床风险,深入分析其临床特征与危险因素,对于完善 PD-1/PD-L1 抑制剂安全性数据、指导临床监测与管理策略优化、改善患者预后均具有重要临床意义。

在危险因素分析中,与 PD-1 抑制剂相比,PD-L1 抑制剂相关 CAEs 的致死风险增加约 1.30 倍。然而,PD-1 抑制剂和

PD-L1 抑制剂之间的风险差异需要更多的临床证据来验证，本研究结果可为后续开展相关研究提供线索。CAEs 与呼吸或肾脏系统 AEs 合并发生时，患者死亡率显著升高。这可能是由于并发症本身可能对患者预后产生不利影响，多系统损伤叠加易诱发多器官功能衰竭，进而导致死亡风险激增[18]。相比之下，伴随内分泌系统 AEs 的患者，致死风险反而降低，推测可能与内分泌系统 AEs 病情相对可控及糖皮质激素的潜在治疗作用相关。糖皮质激素是治疗严重 AEs 的重要治疗药物，可通过抑制炎症反应减轻相关组织损伤，其潜在的保护作用可能在一定程度上降低患者的致死风险[19]。上述发现可为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗患者的临床风险识别及监测管理提供一定参考，但相关结论仍需通过未来前瞻性研究进一步验证。

综上所述，本研究创新性地比较了 CAEs 和其他系统 AEs 的特征，进一步明确了 CAEs 的临床特点，并分析不同亚组 CAEs 的 TTO 差异。此外，本研究构建的致死风险的预测模型，为高风险患者的识别和监测提供了参考依据。本研究仍存在一些不足：首先，FAERS 数据库缺失未发生 AEs 的对照数据，且临床病历资料相对有限，因此无法计算 CAEs 的真实发生率；其次，FAERS 数据库可能存在报告偏倚风险，严重 AEs 信号更易被报告，同时 CAEs 与药物暴露之间的因果关系及事件顺序存在一定的不确定性，可能对信号检测结果产生影响；再者，本研究尚未进一步分析剂量-反应关系及联合用药等情况，因而无法全面评估上述因素对 CAEs 发生及临床结局的潜在影响；最后，本研究纳入的中国患者数据占比较低，因此相关研究结果在中国人群中的适用性仍需谨慎解释。尽管存在上述局限性，但本研究通过综合 3 种分析方法进行交叉验证，在一定程度上提高了研究结果的稳健性，为进一步开展相关研究提供了依据。

参考文献

[1] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(5): e192535.

[2] Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355.

[3] Casagrande S, Sopetto G B, Bertalot G, et al. Immune-related adverse events due to cancer immunotherapy: immune mechanisms and clinical manifestations[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(7): 1440.

[4] Dolladille C, Akroun J, Morice P M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2021, 42(48): 4964-4977.

[5] Feng Ye, Zheng Peng, Zhang Wei, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis in thymic epithelial tumors: a case report and literature review[J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(2): 1208-1218.

[6] Zhang Weichui, Chen Mianhai, Cai Xiaolin, et al. Detection and analysis of signals of adverse events of memantine based on the US food and drug administration adverse event reporting system[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 23(5): 617-625.

[7] Wang Yanfeng, Cui Chanjuan, Deng Lei, et al. Cardiovascular toxicity profiles of immune checkpoint inhibitors with or without angiogenesis inhibitors: a real-world pharmacovigilance analysis based on the FAERS database from 2014 to 2022[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1127128.

[8] Fan Qianqian, Hu Yang, Yang Changqing, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105866.

[9] MedDRA Maintenance and Support Services Organization. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): Version 28.0[DB/OL]. McLean, VA: MSSO, 2025[2025-05-10]. https://www.meddra.org.

[10] Khaleel M A, Khan A H, Ghadzi S M S, et al. A standardized dataset of a spontaneous adverse event reporting system[J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(3): 420.

[11] Norén G N, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery[J]. Stat Methods Med Res, 2013, 22(1): 57-69.

[12] Shan Wenya, Zhu Jieqiang, Shen Jiayu. Gender and age disparities in cardiac immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FAERS database[J]. BMJ Open, 2025, 15(6): e090087.

[13] Qiu Xiaohan, Li Qinxiao, Rong Yinin, et al. Cardiotoxicity associated with antineoplastic agents: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system[J]. Ther Adv Drug Saf, 2025, 16: 20420986251401122.

[14] Koene R J, Prizment A E, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. Circulation, 2016, 133(11): 1104-1114.

[15] Screever E M, Meijers W C, Moslehi J J. Age-related considerations in cardio-oncology[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2021, 26(2): 103-113.

[16] Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States[J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 100252.

[17] Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich Y V, et al. Correction: clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11): e002553.

[18] Xie Xiaohong, Wang Liqiang, Li Yingqing, et al. Multi-organ immune-related adverse event is a risk factor of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in cancer patients: a multi-center study[J]. Front Immunol, 2022, 13: 879900.

[19] Ishidoya M, Makiguchi T, Tanaka H, et al. Endocrine immune-related adverse event is a prognostic biomarker independent of lead-time bias[J]. Lung Cancer, 2024, 192: 107790.

（收稿日期：2026-03-19　修回日期：2026-06-03）