

· 综述 ·

# PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗对比放化疗在恶性肿瘤治疗中的相关心脏毒性：系统综述及Meta分析

郑金美<sup>1</sup>, 吴王卉<sup>2</sup>, 郑集美<sup>3</sup>, 刘霁<sup>1</sup>, 吴非<sup>1</sup>, 王明轩<sup>4</sup>, 苏强<sup>1</sup>

1. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心, 北京 100050;
2. 福建医科大学基础医学院病理学系, 福建 福州 350004;
3. 漳州市长泰区医院, 福建 漳州 363900;
4. 首都医科大学附属北京友谊医院急诊科, 北京 100050

[摘要] 程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death receptor-1, PD-1) /程序性细胞死亡受体-配体1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂联合放化疗已成为多种肿瘤治疗的突破性疗法, 但其安全性仍然存疑。本研究旨在探讨PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗在恶性实体瘤患者中心脏毒性的发生风险。本研究已在PROSPERO上注册(注册号: CRD42024612785)。系统检索中国知网、维普期刊数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library数据库中有恶性实体瘤患者PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗的随机对照试验, 检索时限为2019年1月—2024年8月。对所有纳入的文献进行资料提取和质量评价, 采用R 4.4.3软件进行Meta分析和发表偏倚分析。本文共纳入9项试验, 包含6 329例肿瘤患者。Meta分析结果显示, 在放化疗的基础上使用PD-1/PD-L1抑制剂会增加肿瘤治疗相关心脏毒性 (OR=2.03, 95% CI: 1.38~2.98,  $P<0.05$ )。其中肿瘤治疗相关3~5级心功能不全 (OR=2.50, 95% CI: 1.29~4.83,  $P<0.05$ )、3~5级心律失常 (OR=2.57, 95% CI: 1.22~5.40,  $P<0.05$ ) 风险都明显增加。而3~5级冠状动脉性心脏病 (OR=0.97, 95% CI: 0.47~1.98,  $P>0.05$ ) 风险则不会明显增加。同时对免疫检查点抑制剂类别 (PD-1抑制剂 vs PD-L1抑制剂)、化疗方案 (铂类单药 vs 铂类药物联合用药) 及放疗剂量 ( $<70$  Gy vs  $\geq 70$  Gy) 进行亚组分析, 结果显示, 亚组间差异无统计学意义。PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗会增加心脏毒性, 应引起注意, 特别是在心功能不全和心律失常方面。

[关键词] 恶性实体瘤; PD-1/PD-L1抑制剂; 放化疗; 肿瘤治疗相关心脏毒性; Meta分析

中图分类号: R730.51 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.12.005

**Risk of cancer therapy-related cardiotoxicity following the use of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy in solid tumors: a systematic review and Meta-analysis** ZHENG Jinmei<sup>1</sup>, WU Wanghui<sup>2</sup>, ZHENG Jimei<sup>3</sup>, LIU Ji<sup>1</sup>, WU Fei<sup>1</sup>, WANG Mingxuan<sup>4</sup>, SU Qiang<sup>1</sup> (1. Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China; 3. Zhangzhou Changtai District Hospital, Zhangzhou 363900, Fujian Province, China;

基金资助: 北京市科委-教委科技发展计划重点项目 (KZ202010025047); 国家自然科学基金重大研究计划培育项目 (92046015); 国家自然科学基金 (72274127)。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 郑金美, 吴王卉, 郑集美, 等. PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗对比放化疗在恶性肿瘤治疗中的相关心脏毒性: 系统综述及Meta分析 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1126-1139.

**Funding:** Key Project of Science and Technology Development Plan by Beijing Municipal Commission of Science and Technology and Education Commission (KZ202010025047); Cultivation Project of Major Research Program by National Natural Science Foundation of China (92046015). National Natural Science Foundation of China (72274127).

**Conflicts of interest:** authors all declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** ZHENG J M, WU W H, ZHENG J M, et al. Risk of cancer therapy-related cardiotoxicity following the use of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy in solid tumors: a systematic review and Meta-analysis [J]. Chin Oncol, 2025, 35(12): 1126-1139.

4. Department of Emergency, Beijing Friendship Hospital Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Correspondence to: SU Qiang E-mail: qiang.su@ccmu.edu.cn

[ **Abstract** ] Programmed cell death receptor-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors combined with chemoradiotherapy has become a breakthrough therapy for a variety of tumors, but its safety is still uncertain. The aim of this study was to investigate the risk of cardiotoxicity of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemoradiotherapy in patients with malignant solid tumors. This study has been registered in PROSPERO (CRD42024612785). We systematically searched for randomized controlled trials evaluating PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemoradiotherapy in patients with malignant solid tumors in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Database, Wanfang Data, China Biology Medicine Disc, PubMed, Embase and Cochrane Library. The search period was from Jan. 2019 to Aug. 2024. Data extraction and quality evaluation were performed on all included studies. Meta-analysis and publication bias analysis were performed using R 4.4.3. Nine trials involving 6 329 cancer patients were included. The results showed that the use of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemoradiotherapy increased cancer therapy-related cardiotoxicity (OR=2.03, 95% CI: 1.38-2.98,  $P<0.05$ ), especially cancer therapy-related grade 3-5 cardiac dysfunction (OR=2.50, 95% CI: 1.29-4.83,  $P<0.05$ ) and arrhythmia (OR=2.57, 95% CI: 1.22-5.40,  $P<0.05$ ). However, the risk of grade 3-5 coronary heart disease (OR=0.97, 95% CI: 0.47-1.98,  $P>0.05$ ) was not significantly increased. Subgroup analyses were simultaneously performed for ICI class (PD-1 inhibitors vs PD-L1 inhibitors), chemotherapy regimen (platinum-based monotherapy vs platinum-based combination therapy), and radiation dose ( $<70$  Gy vs  $\geq 70$  Gy). The results demonstrated that the differences across these subgroups were not statistically significant. Combining PD-1/PD-L1 inhibitors with chemoradiotherapy is associated with an increased risk of cardiotoxicity, particularly cancer therapy-related cardiac dysfunction and arrhythmias, which requires heightened clinical awareness.

[ **Key words** ] Malignant solid tumors; PD-1/PD-L1 inhibitor; Chemoradiotherapy; Cancer therapy-related cardiotoxicity; Meta-analysis

免疫检查点抑制剂通过激活免疫系统发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>, 可显著改善包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、晚期霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌<sup>[2-6]</sup>等在内的恶性实体瘤患者的预后。而在局部晚期非小细胞肺癌中, 同步放化疗后再使用度伐利尤单抗巩固治疗的“PACIFIC模式<sup>[7]</sup>”的成功更让免疫治疗与放化疗的联合备受期待。近年来, 程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death receptor-1, PD-1) /程序性细胞死亡受体-配体1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂联合放化疗已成为多种肿瘤治疗的突破性疗法。虽然联合治疗的效果令人欣喜, 但其安全性仍然存疑, 其中心脏毒性的发生频率及严重程度已引起临床工作者的重视<sup>[8]</sup>。本研究旨在探讨PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗在恶性实体瘤患者中的心脏毒性发生风险, 为临床治疗提供参考和借鉴。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入标准

研究对象: 符合肿瘤病理学诊断的标准, 其中种族、性别、病程不限制。干预措施: 在放化疗基础上加用PD-1/PD-L1抑制剂。对照措施: 采用放化疗方案。结局指标: 根据2022年欧洲心脏病学会发布的第一部肿瘤心脏病学指南<sup>[9]</sup>定义, 肿瘤治疗相关心血管毒性包括: 心力衰竭、心肌炎、心肌病、心包炎、心律失常、

校正的QT间期延长、冠心病、心肌梗死等。同时按照不良事件通用术语评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0进行分级。研究类型: 所有文献须为国内外发表的并涉及PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗治疗恶性实体瘤的II/III期随机对照临床试验。

### 1.2 排除标准

① 重复发表的文献。② 综述、评论、系统评价、Meta分析、病例报告、实验方案的文献。③ 动物实验、研究内容不吻合、I期试验、无完整数据的文献。④ 非随机对照试验或实验设计不严谨、结局数据表述不清的文献。⑤ 结局指标不一致的文献。

### 1.3 文献检索策略

检索4个中文数据库 (即中国知网、维普期刊数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库) 及3个英文数据库 (即PubMed、Embase、Cochrane Library), 收集2019年1月—2024年8月, 关于PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗治疗肿瘤的随机对照试验, 研究主体为人类研究, 语种为中、英文。检索文献的方式依据PICOS原则, 将主题词和自由词结合, 属于同一部分的检索词用“OR”合并, 用“AND”来连接不同部分的检索内容。PubMed检索策略: (Neoplasms [MeSH Terms] OR Neoplasm\* [Title/Abstract] OR Tumor\* [Title/Abstract]

OR Cancer\* [ Title/Abstract ] OR Malignan\* [ Title/Abstract ] ) AND ( Chemoradiotherapy [ MeSH Terms ] OR ( Chemoradiotherap\* [ Title/Abstract ] OR Radiochemotherap\* [ Title/Abstract ] ) AND ( Immune Checkpoint Inhibitors [ MeSH Terms ] OR ( “Immune Checkpoint Inhibitor\*” [ Title/Abstract ] OR “Immune Checkpoint Block\*” [ Title/Abstract ] OR “PD-1” [ Title/Abstract ] OR “PD L1” [ Title/Abstract ] OR “PD-L1” [ Title/Abstract ] ) ) AND ( randomized controlled trial [ Publication Type ] OR ( random\* [ Title/Abstract ] OR placebo [ Title/Abstract ] ) ) AND ( “2019/01/01” [ Date-Publication ] : “2024/08/01” [ Date-Publication ] ) ) 。

#### 1.4 文献筛选、数据提取

根据所制定的文献纳入和排除标准, 两位研究者首先阅读摘要部分进行筛选, 进而详细阅读全文关键内容进行排除, 当意见发生分歧时通过第3位研究者讨论解决。数据信息的提取主要包括: ① 基础信息。题目、涉及试验编号、试验阶段、第一作者、发表时间、受试人数。② 研究对象。肿瘤病理确诊分型的患者。③ 干预措施。PD-1/PD-L1抑制剂(药品名称, 类型, 治疗剂量等)、放化疗方案(化疗药物名称, 剂量, 联合使用时间, 放射治疗方式等)。④ 结局指标。根据2022年欧洲心脏病学会发布的首部肿瘤心脏病学指南分类, 提取发生心脏不良事件数及类型, 并根据CTCAE 5.0进行不良事件分级统计。

#### 1.5 质量评价

本研究将根据Cochrane风险偏倚评估工具, 利用R 4.4.3软件对所纳入的试验从以下6个方面进行分析: 随机分配方法、分配隐藏、盲法类型、不完整数据报告、选择性发表及其他偏倚来源。收集文献中的风险偏倚内容, 并分别对其进行“低风险”、“风险未知”和“高风险”的综合判断。

#### 1.6 统计学处理

采用R 4.4.3软件进行Meta分析。纳入研究结果之间的异质性使用检验水准为 $\alpha=0.10$ 的 $\chi^2$ 检验。如果各个研究之间不存在统计学的异质性(即 $P \geq 0.10$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ), 则选取固定效应模型进行数据分析, 如果各研究之间异质性较大, 则可以采用亚组分析及敏感性分析来探究其异质性原因。结局指标变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence intervals,

CI)来评估。绘制漏斗图, 并观察其是否对称来分析本次研究是否存在发表偏倚, 若漏斗图不对称则提示存在发表偏倚的可能。采用R 4.4.1进行Egger检验、Begg检验, 以评估研究的发表偏倚。本研究已在PROSPERO上注册(注册号: CRD42024612785)。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

本研究共检索到860篇相关文献。首先剔除235篇重复的文献, 进而通过阅读摘要或全文进一步排除系统综述、系统评价、Meta分析、动物实验、I期临床试验、非RCT试验等文献共616篇, 最终本研究共纳入9篇文献, 文献的筛选流程见图1。

### 2.2 文献基本信息

本文共纳入9项研究<sup>[10-18]</sup>, 共包含受试对象6 329例患者。有6项试验<sup>[10-12, 15-17]</sup>的不良事件数据均在ClinicalTrials.gov可见。纳入文献的基本特征见表1。

### 2.3 结局指标数据提取

本研究首先统计肿瘤治疗相关心脏毒性事件数并对其进行汇总分析, 再根据2022年欧洲心脏病学会发布的第1部肿瘤心脏病学指南分类, 就以下3个方面进行讨论: 肿瘤治疗相关心功能不全的有8篇试验<sup>[10-13, 15-18]</sup>, 结局指标包括心脏损害、心肌病、心肌炎、心搏骤停和心力衰竭等, 根据CTCAE 5.0分级均为3~5级; 心律失常的有6项试验<sup>[10-13, 15, 17]</sup>, 结局指标包括房颤、室上性心动过速、窦房结异常、房室传导阻滞等, 根据CTCAE 5.0分级均为3~5级; 冠状动脉性心脏病的有6项临床试验<sup>[10-12, 15-17]</sup>, 结局指标包括心肌梗死、心绞痛、冠状动脉综合征等, 根据CTCAE 5.0分级均为3~5级。Lorusso等<sup>[14]</sup>报道的心脏毒性事件数未描述CTCAE 5.0分级且未详细分类心脏不良事件, 故仅作肿瘤治疗相关心脏毒性事件数分析。

### 2.4 文献质量评价

本文所纳入的9项研究, 大部分试验信息详细。研究所涉及的随机分配方法包括随机数字表法、分层区组随机法; 分配方案隐藏采用交互式语音-网络应答系统; 在测量偏倚上, 评估者盲法则采用盲法独立中心评价; 而部分研究的撤出人数少( $<1\%$ ), 故失访偏倚也较低; 9项研究均报告了所有结果并详细描述了基线情况, 所以其他偏倚也为低风险。总体评价: 本文纳入的研究质量较高, 具体情况见图3。

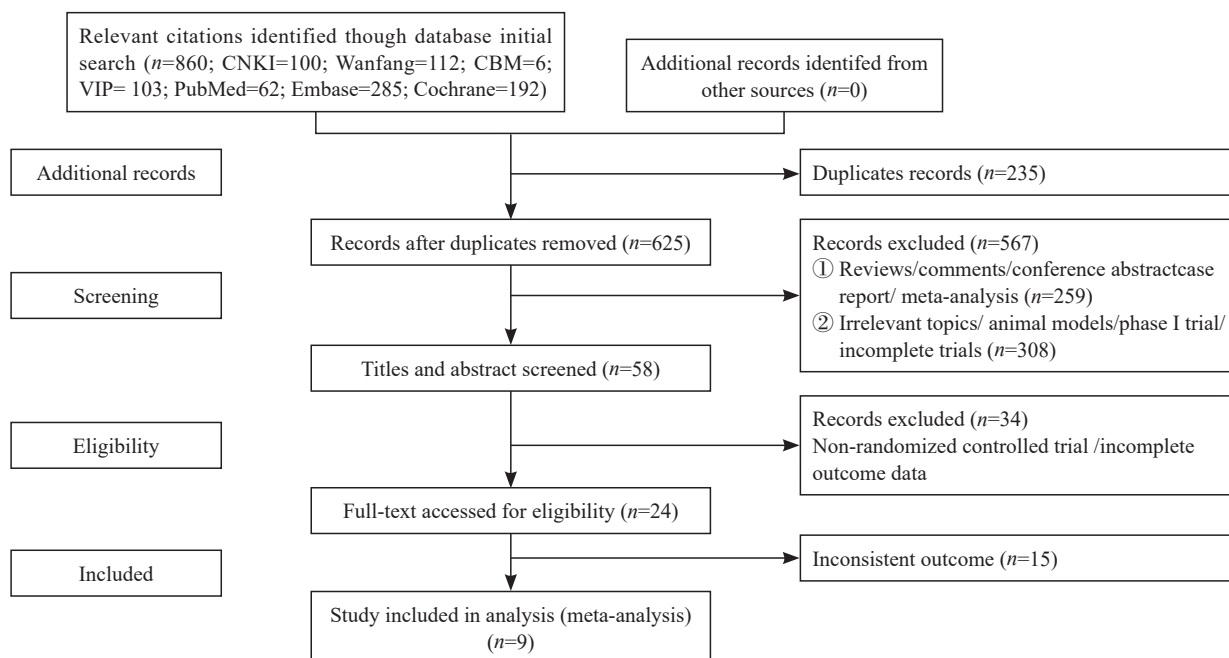


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Study identification and selection process

CNKI: China national knowledge infrastructure; Wanfang: Wanfang data; CBM: China biology medicine disc; VIP: VIP database.

## 2.5 结局指标的Meta分析

### 2.5.1 肿瘤治疗相关心脏毒性

共9项研究<sup>[10-13, 15-18]</sup>报告肿瘤治疗相关心脏毒性事件，各研究间统计学异质性较低 ( $I^2 < 50\%$ )，采用固定效应模式进行Meta分析，结果显示，试验组心脏毒性发生风险明显高于对照组，差异有统计学意义 (OR=2.03, 95% CI: 1.38~2.98,  $P < 0.05$ ;  $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.1$ , 图3)。胸部肿瘤 (非小细胞肺癌、食管或胃食管交界处癌) (OR=2.91, 95% CI: 1.45~5.85) 及其他部位肿瘤 (OR=1.64, 95% CI: 1.03~2.63) 的心脏毒性发生风险均高于对照组，但亚组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.5.2 肿瘤治疗相关心功能不全

共8项研究<sup>[10-13, 15-18]</sup>报告肿瘤治疗相关心功能不全事件，根据CTCAE 5.0标准均为3~5级。各研究间统计学异质性较低 ( $I^2 < 50\%$ )，采用固定效应模式进行Meta分析，结果显示，试验组心功能不全发生风险明显高于对照组，差异有统计学意义 (OR=2.50, 95% CI: 1.29~4.83,  $P < 0.05$ ;  $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.1$ , 图4)，胸部肿瘤 (OR=3.50, 95% CI: 1.14~10.77) 心功能不全发生风险高于对照组，亚组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.5.3 心律失常

共6项研究<sup>[10-13, 15, 17]</sup>报告心律失常事件，

根据CTCAE 5.0标准均为3~5级。各研究间统计学异质性较低 ( $I^2 < 50\%$ )，采用固定效应模式进行Meta分析，合并分析试验组3~5级心律失常发生风险也明显高于对照组，差异有统计学意义 (OR=2.57, 95% CI: 1.22~5.40,  $P < 0.05$ ;  $I^2 = 6.6\%$ ,  $P > 0.1$ , 图5)。

### 2.5.4 冠状动脉性心脏病

共6项研究<sup>[10-12, 15-17]</sup>报告冠状动脉性心脏病事件，根据CTCAE 5.0标准均为3~5级。各研究间统计学异质性较低 ( $I^2 < 50\%$ )，采用固定效应模式进行Meta分析，结果显示，试验组与对照组冠状动脉性心脏病的发生风险差异无统计学意义 (OR=0.97, 95% CI: 0.47~1.98,  $P > 0.05$ ;  $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.1$ , 图6)。

## 2.6 亚组分析

### 2.6.1 免疫检查点抑制剂亚组分析：PD-1抑制剂 vs PD-L1抑制剂

共5项研究<sup>[10, 12-15]</sup>为PD-1抑制剂，4项研究<sup>[11, 16-18]</sup>为PD-L1抑制剂，PD-1抑制剂亚组的总体心脏毒性 (OR=2.04, 95% CI: 1.22~3.41) 与心律失常发生风险 (OR=4.58, 95% CI: 1.46~14.42) 高于对照组，PD-L1抑制剂联合放化疗的总体心脏毒性 (OR=2.01, 95% CI: 1.12~3.61)、肿瘤相关心功能不全 (OR=2.45, 95% CI: 1.00~6.00) 发生风险高于对照组，亚组间的差异无统计学意义 (图7)。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 The characteristics of included studies

Trials	NCT type	Histology	Intervention (Experimental/control)			Exp
			ICI	Chemotherapy	Radiotherapy	
Kelly R J 2021 <sup>[10]</sup>	NCT02743494, phase III	GC/GEJC	Nivolumab (PD-1 inhibitor)	Carboplatin+paclitaxel/ cisplatin+fluorouracil/ fluorouracil+oxaliplatin/others	Prior radiotherapy	532
			Placebo	Carboplatin+paclitaxel/ cisplatin+fluorouracil/ fluorouracil+oxaliplatin/others	Prior radiotherapy	260
Lee N Y 2021 <sup>[11]</sup>	NCT02952586, phase III	LA HNSCC	Avelumab (PD-L1 inhibitor)	Cisplatin	IMRT (70 Gy)	348
			Placebo	Cisplatin	IMRT (70 Gy)	344
Lim M 2022 <sup>[12]</sup>	NCT02667587, phase III	Glioblastoma	Nivolumab (PD-1 inhibitor)	Temozolomide	Radiotherapy (60 Gy)	355
			Placebo	Temozolomide	Radiotherapy (60 Gy)	354
Liu X 2024 <sup>[13]</sup>	NCT03700476, phase III	LANPC	Sintilimab (PD-1 inhibitor)	Cisplatin+gemcitabine	IMRT (69.96 Gy)	209
			-	Cisplatin+gemcitabine	IMRT (69.96 Gy)	214
Lorusso D 2021 <sup>[14]</sup>	NCT04221945, phase III	CALLA	Pembrolizumab (PD-1 inhibitor)	Cisplatin	EBRT (45-50 Gy ± boos)+brachytherapy (25-30 Gy)	528
			Placebo	Cisplatin	EBRT (45-50 Gy ± boos)+brachytherapy (25-30 Gy)	530
Machiels J P 2020 <sup>[15]</sup>	NCT03040999, phase III	LA HNSCC	Pembrolizumab (PD-1 inhibitor)	Cisplatin	Radiotherapy (70 Gy)	398
			Placebo	Cisplatin	Radiotherapy (70 Gy)	398
Monk B J 2023 <sup>[16]</sup>	NCT03830866, phase III	CALLA	Durvalumab (PD-L1 inhibitor)	Cisplatin/carboplatin	EBRT (45 Gy) + brachytherapy (27.5-30 Gy/35-40 Gy)	385
			Placebo	Cisplatin/carboplatin	EBRT (45 Gy) + brachytherapy (27.5-30 Gy/35-40 Gy)	384
Socinski M A 2021 <sup>[17]</sup>	NCT02125461, phase III	NSCLC	Durvalumab (PD-L1 inhibitor)	Cisplatin/carboplatin/cisplatin/ carboplatin-based	Prior radiotherapy	475
			Placebo	Cisplatin/carboplatin/cisplatin/ carboplatin-based	Prior radiotherapy	234
Zhou Q 2022 <sup>[18]</sup>	NCT03728556, phase III	NSCLC	Sugemalimab (PD-L1 inhibitor)	Cisplatin/carboplatin/ nedaplatin+etoposide/ vinorelbine/vinblastine/ pemetrexed/taxanes/ gemcitabine	Prior radiotherapy (54-66 Gy)	255
			Placebo	Cisplatin/carboplatin/ nedaplatin+etoposide/ vinorelbine/vinblastine/ pemetrexed/taxanes/ gemcitabine	Prior radiotherapy (54-66 Gy)	126

LS-SCLC: Limited-stage small cell lung cancer; GC/GEJC: Gastric cancer/gastroesophageal junction cancer; LA HNSCC: Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma; LANPC: Loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma; CALLA: Locally advanced cervical cancer; NSCLC: Non-small cell lung cancer; ES SCLC: Extensive-stage small cell lung cancer; IMRT: Intensity-modulated radiation therapy; EBRT: External beam radiation therapy; ICIS: Immune checkpoint inhibitors.

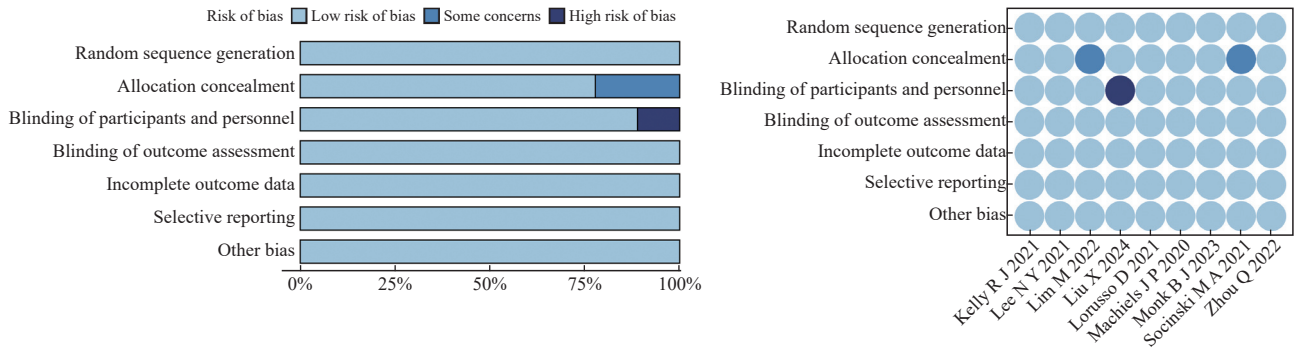


图2 纳入文献质量评价图

Fig. 2 Risk of bias assessment of included studies

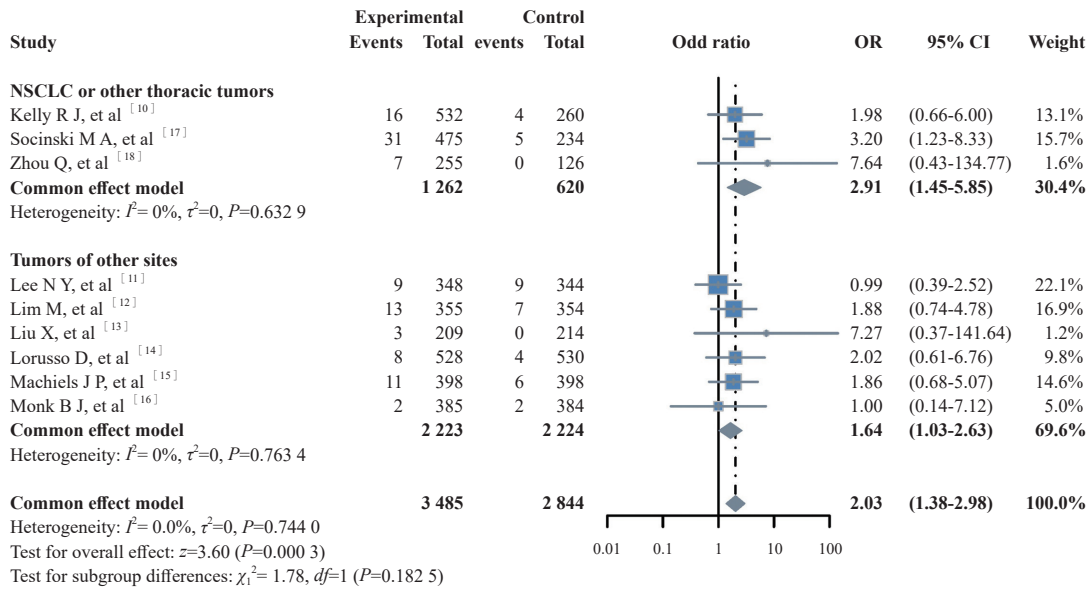


图3 心脏毒性的森林图

Fig. 3 Forest plot of cardiotoxicity

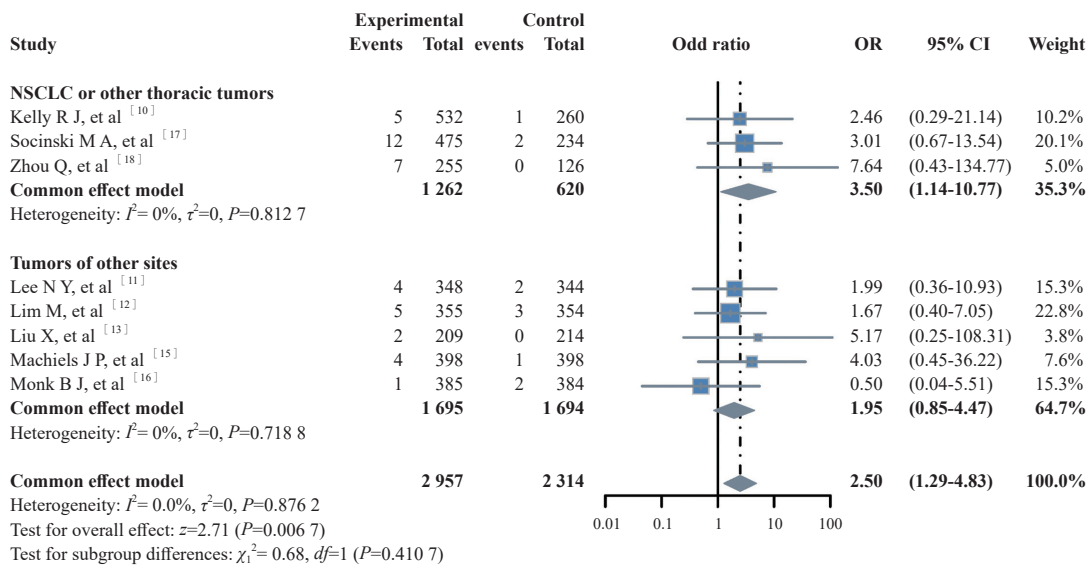


图4 肿瘤治疗相关心功能不全的森林图

Fig. 4 Forest plot of cancer therapy-related cardiac dysfunction

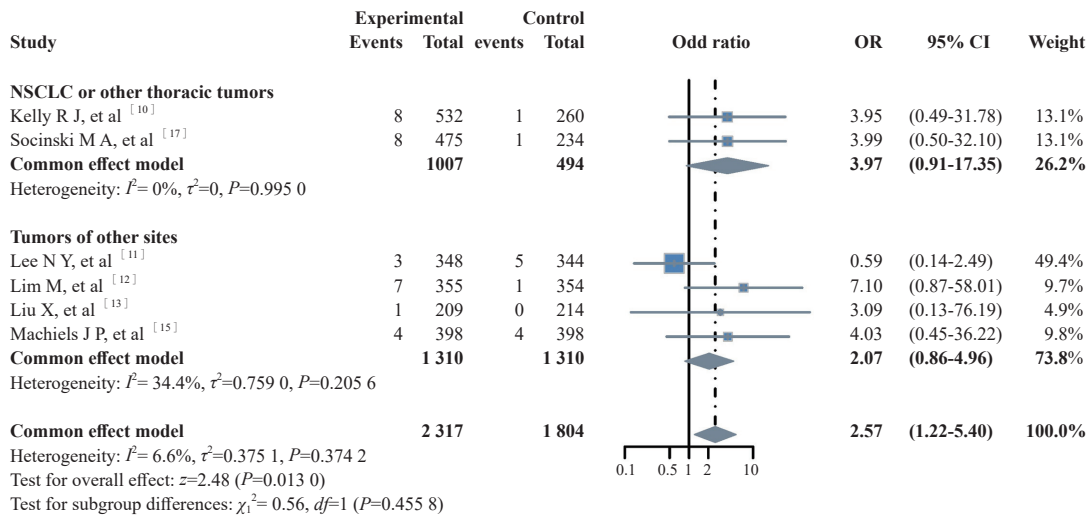


图5 心律失常的森林图

Fig. 5 Forest plot of arrhythmia

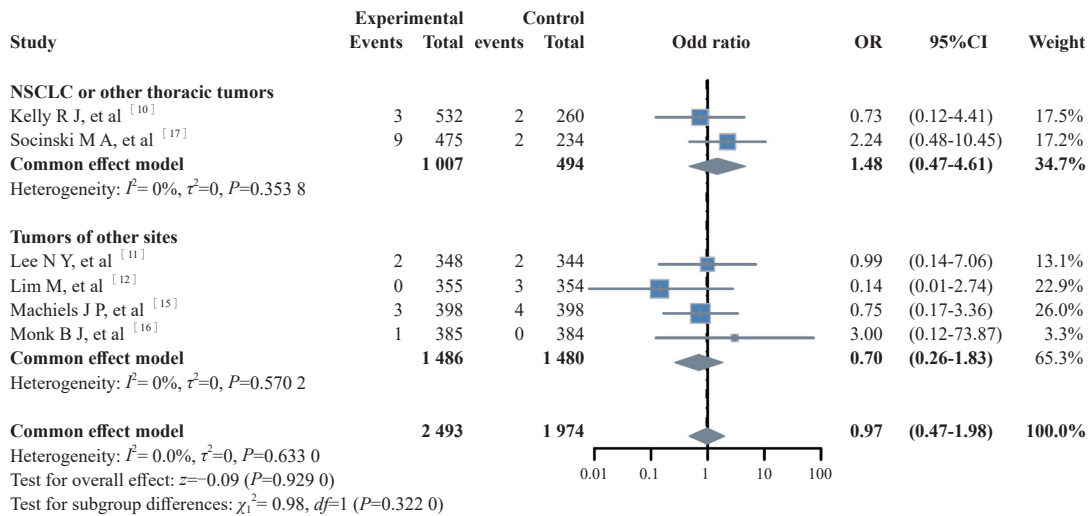


图6 冠状动脉性心脏病的森林图

Fig. 6 Forest plot of coronary heart disease

2.6.2 化疗方案亚组分析: 铂类单药治疗 vs 铂类药物联合治疗

共有4项研究<sup>[11, 14-16]</sup>为铂类单药治疗, 有4项研究<sup>[10, 13, 17-18]</sup>为铂类药物联合治疗, 铂类药物联合治疗亚组的总体心脏毒性 (OR=3.08, 95% CI: 1.57~6.06)、心功能不全 (OR=3.66, 95% CI: 1.27~10.52) 及心律失常 (OR=3.80, 95% CI: 1.00~14.51) 发生风险高于对照组, 铂类单药治疗亚组心脏毒性发生风险与对照组相比差异无统计学意义, 亚组间的差异也无统计学意义 (图8)。

2.6.3 放疗剂量亚组分析: 放疗剂量 < 70 Gy vs ≥ 70 Gy

共有3项研究<sup>[12-13, 18]</sup>有明确数据放疗剂量 < 70 Gy, 有3项研究<sup>[11, 15-16]</sup>有明确数据放疗剂

量 ≥ 70 Gy, 放疗剂量 < 70 Gy亚组的总体心脏毒性 (OR=2.69, 95% CI: 1.57~6.06) 发生风险高于对照组, 亚组间差异无统计学意义 (图9)。

2.7 发表偏倚分析

本研究的各结局指标Begg's检验与Egger's检验的结果见表2。结果表明, 本次研究选择的9篇文献不存在发表偏倚 (图10)。Leave-One-Out敏感性分析显示, 本研究关于PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗会显著增加总体心脏毒性、心功能不全和心律不齐风险的主要结论具有高度的稳健性 (图11)。然而, 心律不齐风险的点估计值对个别研究存在一定敏感性, 在解读其精确风险程度时应保持谨慎。此外, 分析结果稳定地显示联合治疗与冠心病风险无显著关联。

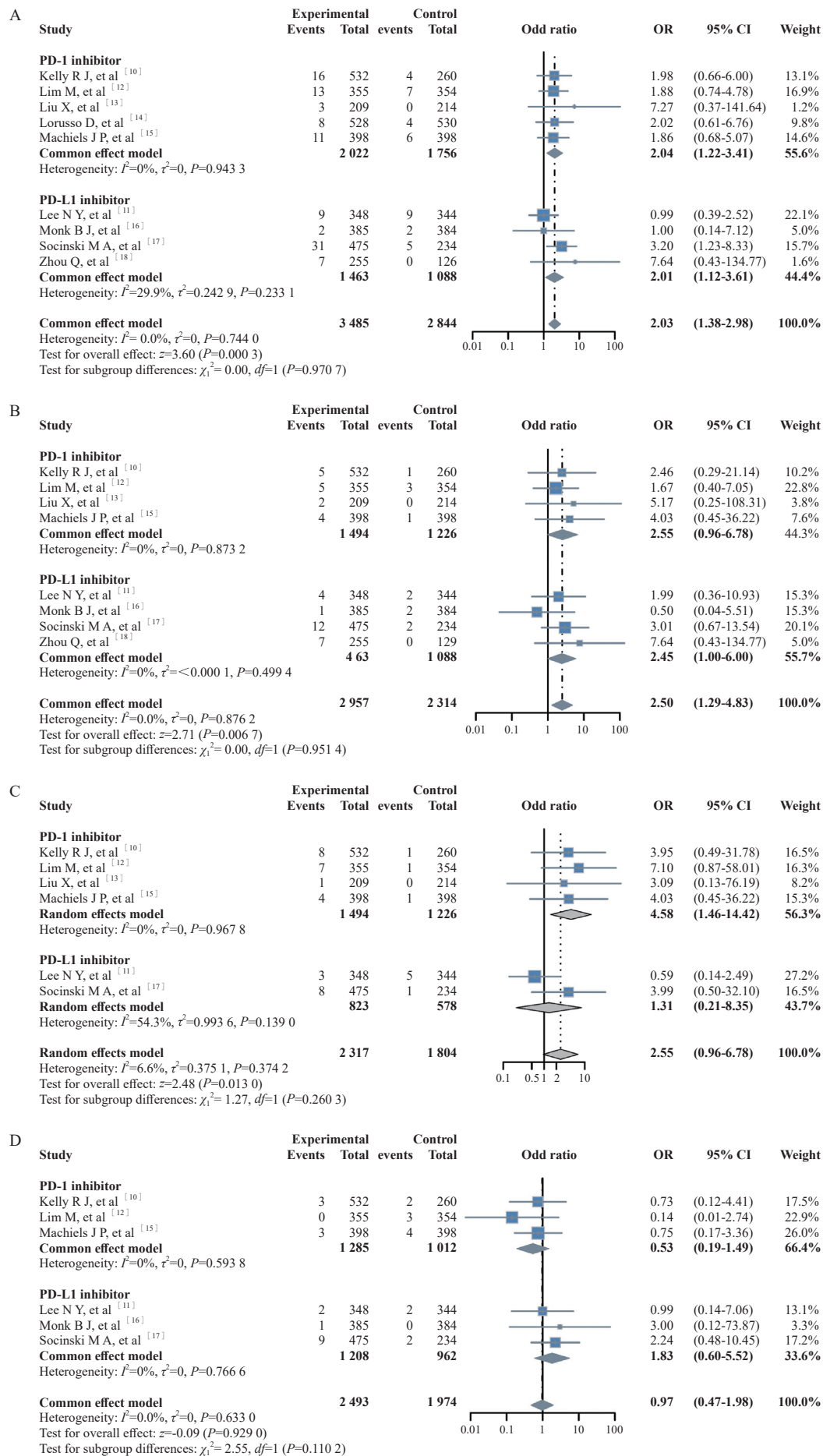


图7 免疫检查点抑制剂亚组分析森林图

Fig. 7 Forest plot of immune checkpoint inhibitors subgroup

A: Cardiotoxicity; B: Cancer therapy-related cardiac dysfunction; C: Arrhythmia; D: Coronary heart disease.

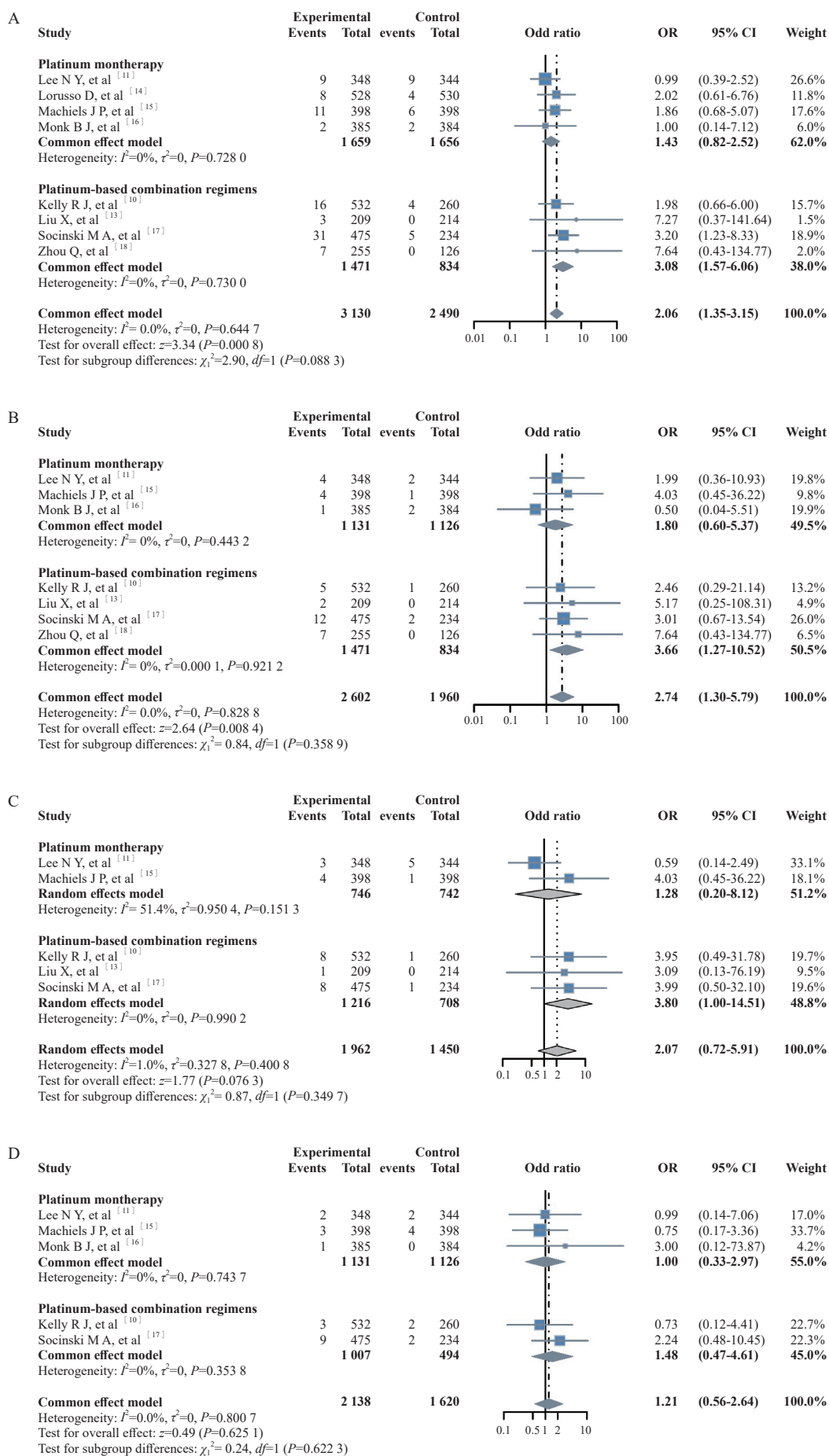


图 8 化疗方案亚组分析森林图

Fig. 8 Forest plot of chemotherapy regimen subgroup

A: Cardiotoxicity; B: Cancer therapy-related cardiac dysfunction; C: Arrhythmia; D: Coronary heart disease.

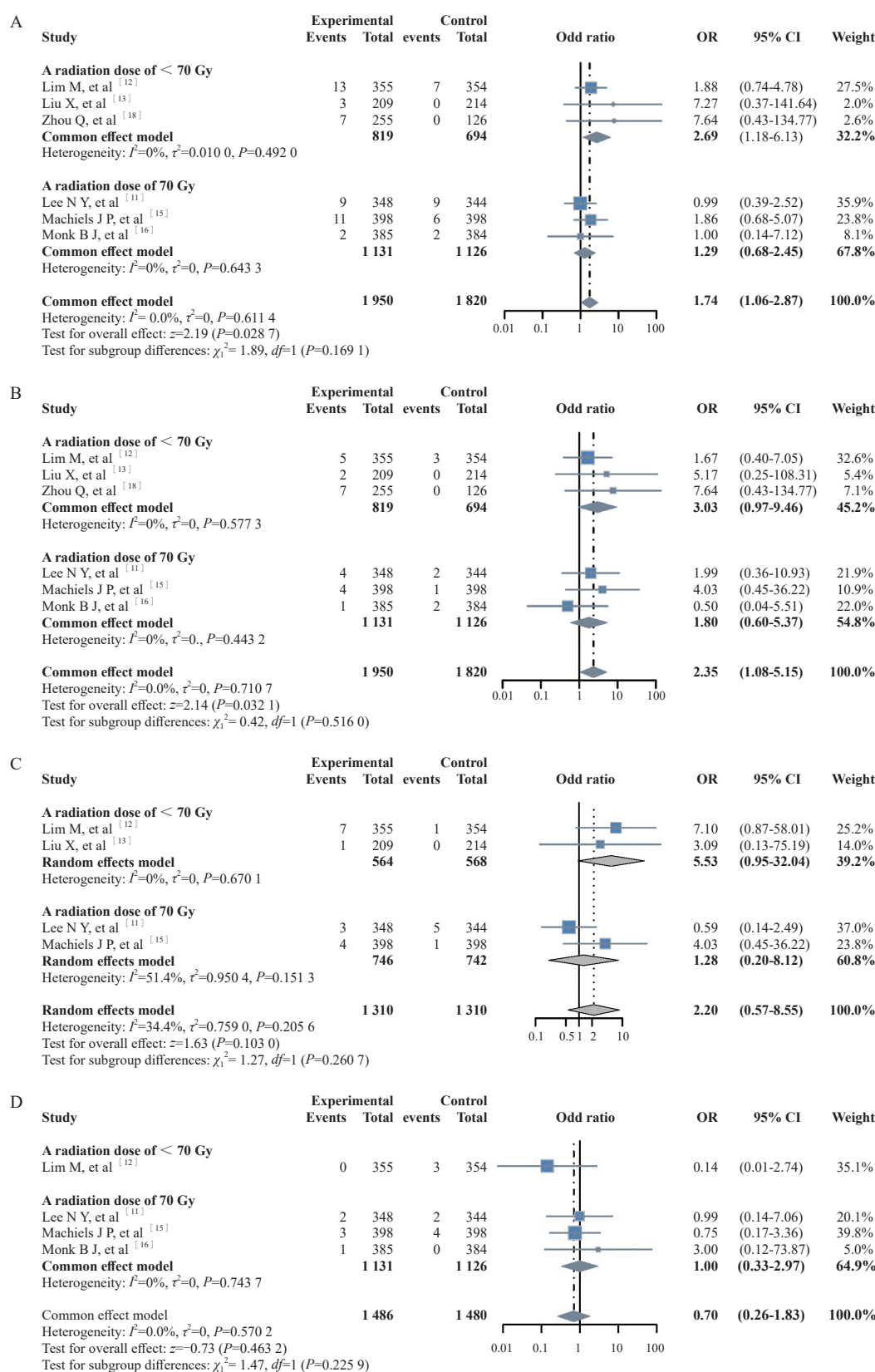


图9 放疗剂量亚组分析森林图

Fig. 9 Forest plot of radiation dose subgroup

A: Cardiotoxicity; B: Cancer therapy-related cardiac dysfunction; C: Arrhythmia; D: Coronary heart disease.

### 3 讨论

PD-1抑制剂可以阻断PD-1对T淋巴细胞的负性作用，激活抗肿瘤免疫应答，从而抑制肿瘤细

胞的生长<sup>[19]</sup>。Ngwa等<sup>[20]</sup>的研究表明，PD-1抑制剂在增强放射治疗的局部抗肿瘤效应的同时，也能缩小照射野之外的肿瘤，被称为“远隔效

表 2 Begg检验和 Egger检验分析值

Tab. 2 P values of Begg's and Egger's tests

Adverse event	Trials	Heterogeneity		Begg's test		Egger's test	
		$I^2$	$P$ value	$z$	$P$ value	$t$	$P$ value
Cardiotoxicity	9	0.0%	0.74	0.93	0.35	0.28	0.36
CTRCD	8	0.0%	0.88	0.49	0.62	0.43	0.18
Arrhythmia	6	6.6%	0.37	1.66	0.10	0.07	1.00
CHD	6	0.0%	0.63	-0.48	0.63	0.07	1.00

CTRCD: Cancer therapy-related cardiac dysfunction; CHD: Coronary heart disease.

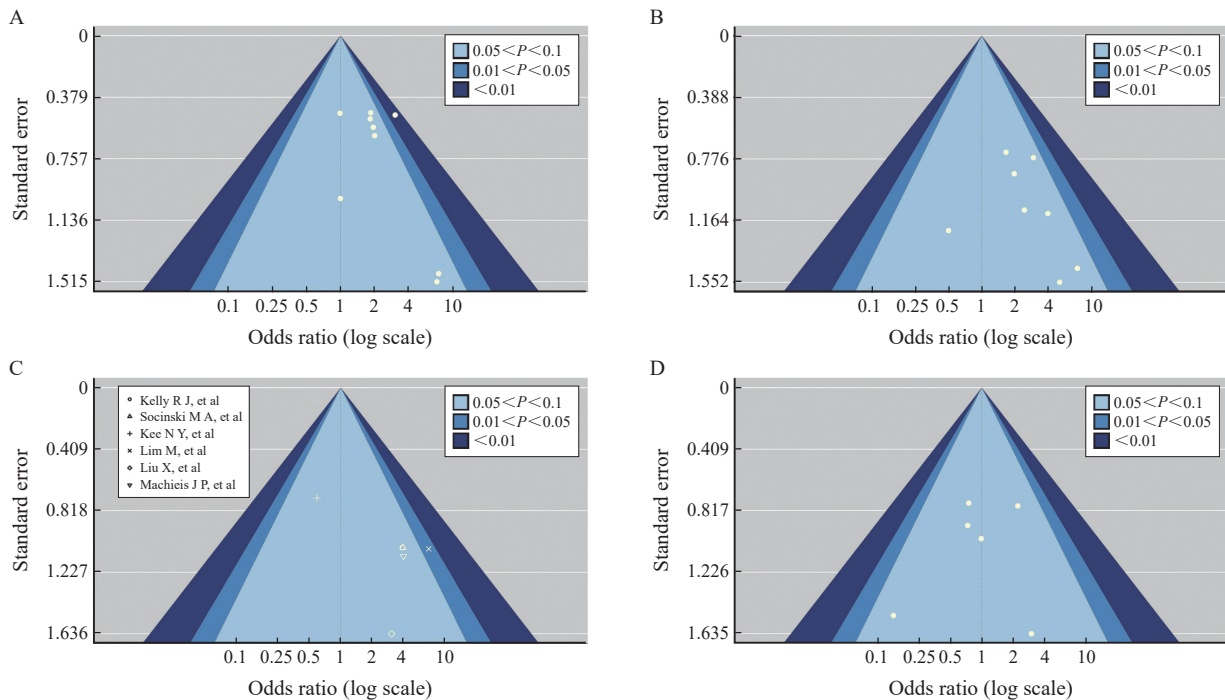


图 10 心脏毒性的漏斗图

Fig. 10 Funnel plots for publication bias: cardiotoxicity

A: Cardiotoxicity; B: Cancer therapy-related cardiac dysfunction; C: Arrhythmia; D: Coronary heart disease.

应”。另外Hernandez等<sup>[21]</sup>的研究发现,低剂量放射性核素可以调节免疫荒漠型肿瘤的免疫微环境,增加“冷肿瘤”应答免疫抑制剂的机会。既往研究表明,放疗通过增加肿瘤微环境中的T淋巴细胞受体数量<sup>[22]</sup>、上调肿瘤细胞PD-L1的表达<sup>[23]</sup>、增加肿瘤细胞上的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I以减轻对PD-1/PD-L1抑制剂的耐药性<sup>[24]</sup>等途径,可以与免疫检查点抑制剂产生更好的联合疗效。而化疗则可通过改变肿瘤微环境与免疫检查点抑制剂更好地发挥联合作用。一方面是诱导免疫原性细胞死亡,刺激抗肿瘤免疫反应<sup>[25]</sup>;另一方面则是消除免疫抑制细胞,增强效应细胞的功能<sup>[26]</sup>。将放疗、化疗等疗法与PD-1/PD-L1抑制剂组合可以增强癌症免疫循环中的多个过程,

重塑肿瘤微环境,并显著促进从非炎症肿瘤到炎症肿瘤的转化,但不恰当的联用毒性则是另一重大的挑战<sup>[27]</sup>。

本研究结果表明,与对照组相比,试验组会明显增加心脏毒性(OR=2.03, 95% CI: 1.38~2.98,  $P<0.05$ ),特别是在肿瘤治疗相关心功能不全和心律失常方面。

PD-1抑制剂及放疗所致心肌损伤都与T淋巴细胞,尤其是CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润、活化相关,两者联用增加抗肿瘤疗效的同时,心肌损伤的风险也将随之增加<sup>[28]</sup>。本文纳入的试验大多使用以铂类药物为基础的化疗方案,而心脏毒性并不是顺铂等铂类药物的常见不良反应,其导致的心脏毒性确切机制有待进一步研究<sup>[29]</sup>,目前认为顺铂产生心脏毒性是由多种因素引起的,如氧化

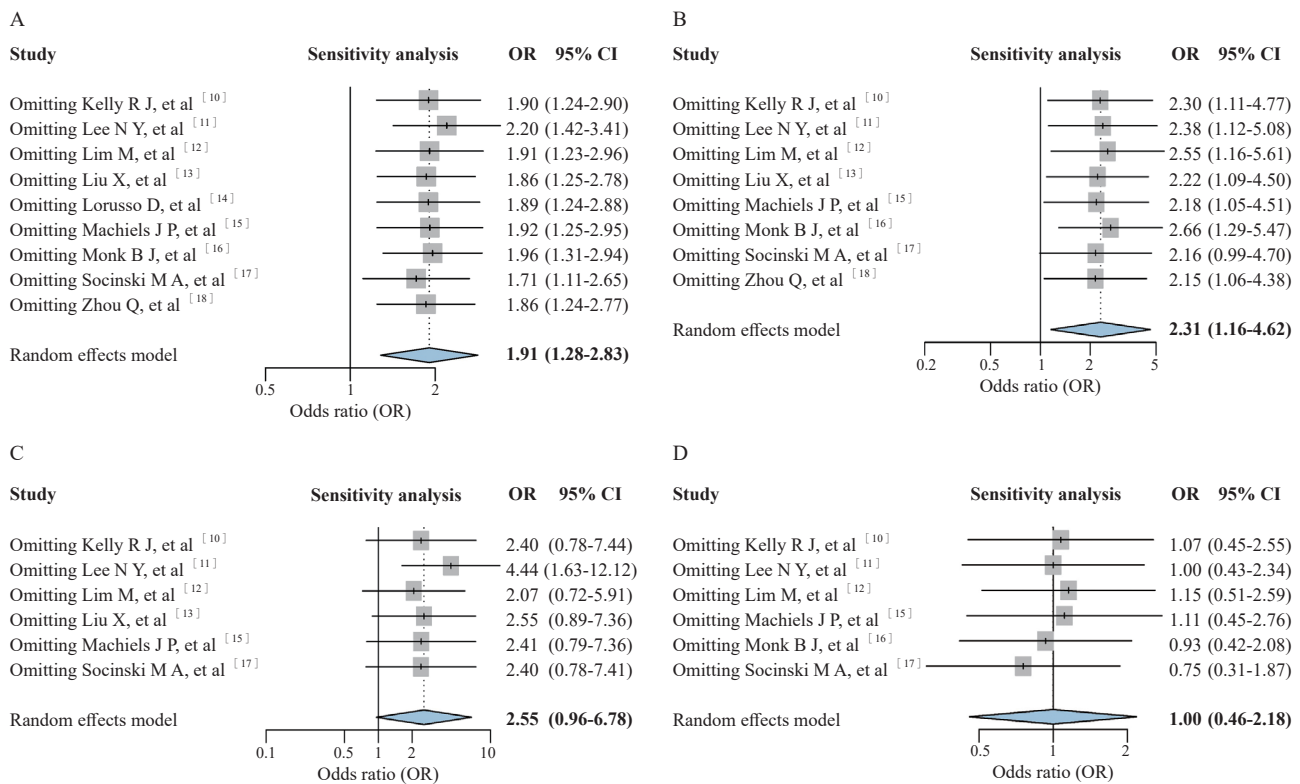


图 11 心脏毒性的敏感性分析 (逐一剔除法)

Fig. 11 Leave-one-out sensitivity analysis for cardiotoxicity

A: Cardiotoxicity; B: Cancer therapy-related cardiac dysfunction; C: Arrhythmia; D: Coronary heart disease.

应激、炎症和凋亡相关的细胞核及线粒体DNA损伤等<sup>[30]</sup>。免疫抑制剂诱导的心脏毒性中，心肌炎的发病率和死亡率最高<sup>[31]</sup>，免疫抑制剂诱导的心肌炎属于淋巴细胞性心肌炎，主要由T淋巴细胞介导的免疫反应引起<sup>[32]</sup>。而心律失常可能与促炎细胞因子的释放、钙稳态异常、心肌直接损伤以及迷走神经和肾上腺素能紧张性增加干扰了心脏的传导系统有关<sup>[8]</sup>。新发的心律失常机制目前不明，可能与使用PD-1/PD-L1抑制剂相关直接T淋巴细胞介导的细胞毒性有关<sup>[33]</sup>。在Mahmood等<sup>[34]</sup>的研究中有89%的免疫检查点抑制剂相关心肌炎的患者报告了新的心电图变化。这说明了一种可能：传导异常可能与共存的心肌炎相关，且较少单独发生<sup>[33]</sup>。

而本研究亚组分析结果显示胸部肿瘤亚组与其他部位肿瘤亚组的心脏毒性发生风险之间不具有显著的差异性。在接受癌症放疗的患者中，胸部的部分辐射暴露与心血管并发症有关，其性质取决于心脏的平均剂量和暴露体积；同时放疗模式的改变导致了心脏平均剂量或体积暴露的大幅减少，但由于心脏亚结构的持续暴露，不同的并发症仍然存在<sup>[35]</sup>。非辐照细胞通过缝隙连接或

可溶性因子与辐照细胞沟通而对电离辐射产生的生物反应<sup>[36]</sup>，这一“旁观者”效应在极低剂量下便可诱发<sup>[37]</sup>。Du等<sup>[38]</sup>也发现，与单一的心脏照射相比，PD-1抑制剂联合心脏照射会明显减少小鼠心输出量，其中死亡率增加30%。有研究<sup>[39]</sup>表明，单独使用PD-1抑制剂对实验小鼠心肌的毒性较小，但心脏照射会损伤心肌及增加纤维化的形成；PD-1抑制剂可增加实验小鼠心肌中CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润，炎症因子的表达增加，扩大免疫炎症反会加重放射性心肌损伤及纤维化。

目前公认冠状动脉性心脏病发病过程涉及免疫异常和脂质代谢紊乱，是多种因素共同作用的结果。在Bu等<sup>[40]</sup>的一项实验中，对缺乏PD-1的小鼠敲除低密度脂蛋白受体后，动脉粥样硬化病变增多，这初步验证了PD-1抑制剂治疗会促进动脉粥样硬化发展的可能。当PD-1/PD-L1途径被阻断时，CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞将被激活以分泌促动脉粥样硬化细胞因子，进而增加抗原呈递细胞及促炎细胞因子，最终加速斑块炎症，导致斑块进展、不稳定和破裂<sup>[41]</sup>。然而，在Gelsomino等<sup>[42]</sup>完成的一项涉及肺癌患者的回顾性研究中，有27.3%的患者在纳武单抗联合

铂类药物化疗期间动脉粥样硬化斑块显著改善, 63.6%无明显变化, 而仅9.1%的患者显示动脉粥样硬化病变轻度恶化。本研究Meta分析结果显示, 试验组与对照组的冠状动脉性心脏病发生风险无明显差异。冠状动脉性心脏病风险率的差别或许可以从以下几方面解释: 本研究涉及多种类型的肿瘤, 不同肿瘤类型的患者发生冠状动脉性心脏病风险有差异。本研究涉及化疗方案不同, 对冠状动脉性心脏病影响效果可能也有所不同。本研究纳入的有记录冠状动脉性心脏病的试验数较少, 对研究结论应谨慎判断, 由于涉及的机制尚不清楚, 所以需要更多的研究进一步验证。

现有的PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗临床研究对心脏的毒性关注较少<sup>[43-46]</sup>。本研究局限性在于: 纳入试验的放化疗方案不尽相同, 对结果评价可能会产生一定影响; 纳入研究的随访时间存在不同的跨度问题。随访时间跨度各研究间及单个研究中存在差异, 无法进行具有特异性的亚组分析, 故长期、短期随访效应区分上具有一定的局限性。

#### 4 总结与展望

综上所述, PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗会增加肿瘤治疗相关心脏毒性风险, 特别是增加肿瘤治疗相关心功能不全、心律失常风险, 其中针对肿瘤部位、免疫检查点抑制剂类别、化疗方案及放疗剂量的亚组分析显示亚组间差异不具有统计学意义。我们的Meta分析勾勒了PD-1/PD-L1抑制剂联合放化疗的心脏毒性发生概貌, 可为未来科学研究及临床药物使用提供参考, 但由于纳入的具体药物类型、病理分型及受试人数有限, 所得最终结论则需要更大规模的临床试验支持。

##### 第一作者:

郑金美 (ORCID: 0009-0000-2056-2789), 硕士研究生在读, 住院医师。

##### 通信作者:

苏强 (ORCID: 0000-0001-6398-632X), 博士, 主任医师/教授, 肿瘤中心放疗科副主任, E-mail: qiang.su@ccmu.edu.cn。

##### 作者贡献声明:

郑金美: 文献筛选, 数据提取, 结果分析, 论文撰写; 吴王卉、郑集美: 文献筛选、数据提取; 刘霁、吴非: 论文修改; 苏强、王明轩: 研究指导、论文修改。

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q M, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [2] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319.
- [3] BALAR A V, GALSKEY M D, ROSENBERG J E, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 67-76.
- [4] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [5] HODI F S, O' DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [6] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [7] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [8] PIAZZA L, CAROLLO A, DI MARTINO E, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors: Systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 206: 104587.
- [9] LYON A R, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, COUCH L S, 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.
- [10] KELLY R J, AJANI J A, KUZDZAL J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191-1203.
- [11] LEE N Y, FERRIS R L, PSYRRI A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 450-462.
- [12] LIM M, WELLER M, IDBAIH A, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11): 1935-1949.
- [13] LIU X, ZHANG Y, YANG K Y, et al. Induction-concurrent chemoradiotherapy with or without sintilimab in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in China (CONTINUUM): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10445): 2720-2731.
- [14] LORUSSO D, XIANG Y, HASEGAWA K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10434): 1341-1350.
- [15] MACHIELS J P, TAO Y G, LICITRA L, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally

- advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(5): 572-587.
- [ 16 ] MONK B J, TOITA T, WU X H, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1334-1348.
- [ 17 ] SOCINSKI M A, ÖZGÜROĞLU M, VILLEGAS A, et al. Durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer (PACIFIC) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(6): 549-561.
- [ 18 ] ZHOU Q, CHEN M, JIANG O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): Interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 209-219.
- [ 19 ] BEHRAVESH S, SHOMALI N, DANBARAN G R, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an updated review [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(1): 61-69.
- [ 20 ] NGWA W, IRABOR O C, SCHOENFELD J D, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(5): 313-322.
- [ 21 ] PATEL R B, HERNANDEZ R, CARLSON P, et al. Low-dose targeted radionuclide therapy renders immunologically cold tumors responsive to immune checkpoint blockade [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(602): eabb3631.
- [ 22 ] TWYMAN-SAINT VICTOR C, RECH A J, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer [J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-377.
- [ 23 ] DENG L F, LIANG H, BURNETTE B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687-695.
- [ 24 ] WANG X H, SCHOENHALS J E, LI A L, et al. Suppression of type I IFN signaling in tumors mediates resistance to anti-PD-1 treatment that can be overcome by radiotherapy [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4): 839-850.
- [ 25 ] ZHU H Z, SHAN Y Q, GE K, et al. Oxaliplatin induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma cells and synergizes with immune checkpoint blockade therapy [J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(6): 1203-1214.
- [ 26 ] MATHEW M, ENZLER T, SHU C A, et al. Combining chemotherapy with PD-1 blockade in NSCLC [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 130-137.
- [ 27 ] YI M, ZHENG X L, NIU M K, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [ 28 ] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [ 29 ] QI L Y, LUO Q, ZHANG Y Y, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(8): 1469-1486.
- [ 30 ] DUGBARTEY G J, PEPPONE L J, DE GRAAF I A M. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures [J]. *Toxicology*, 2016, 371: 58-66.
- [ 31 ] RUBIO-INFANTE N, RAMÍREZ-FLORES Y A, CASTILLO E C, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1739-1747.
- [ 32 ] MOSLEHI J, LICHTMAN A H, SHARPE A H, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e145186.
- [ 33 ] KHUNGER A, BATTEL L, WADHAWAN A, et al. New insights into mechanisms of immune checkpoint inhibitor-induced cardiovascular toxicity [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7): 65.
- [ 34 ] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [ 35 ] JAHNG J W S, LITTLE M P, NO H J, et al. Consequences of ionizing radiation exposure to the cardiovascular system [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(12): 880-898.
- [ 36 ] MOTHERSILL C, SEYMOUR C B. Radiation-induced bystander effects: Implications for cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 158-164.
- [ 37 ] KADHIM M, SALOMAA S, WRIGHT E, et al. Non-targeted effects of ionising radiation: Implications for low dose risk [J]. *Mutat Res*, 2013, 752(2): 84-98.
- [ 38 ] DU S S, ZHOU L, ALEXANDER G S, et al. PD-1 modulates radiation-induced cardiac toxicity through cytotoxic T lymphocytes [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): 510-520.
- [ 39 ] 柏杰. 放疗联合PD-1抑制剂所致心肌损伤与HMGB1通路相关性的初步研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
- [ 40 ] BU D X, TARRIO M, MAGANTO-GARCIA E, et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1100-1107.
- [ 41 ] DONG M, YU T, TSE G, et al. PD-1/PD-L1 blockade accelerates the progression of atherosclerosis in cancer patients [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(3): 101527.
- [ 42 ] GELSOMINO F, FIORENTINO M, ZOMPATORI M, et al. Programmed death-1 inhibition and atherosclerosis: can nivolumab vanish complicated atheromatous plaques [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 284-286.
- [ 43 ] THEELEN W S M E, PEULEN H M U, LALEZARI F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9): 1276-1282.
- [ 44 ] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2342-2350.
- [ 45 ] PETERS S, FELIP E, DAFNI U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer—the ETOP NICOLAS trial [J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 83-87.
- [ 46 ] ANOUTI B, ALTHOUSE S, DURM G, et al. Prognostic variables associated with improved outcomes in patients with stage III NSCLC treated with chemoradiation followed by consolidation pembrolizumab: a subset analysis of a phase II study from the Hoosier cancer research network LUN 14-179 [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(3): 288-293.

(收稿日期: 2025-09-09 修回日期: 2025-12-01)

(责任编辑: 王琳辉)