学科学,2001,10(特刊):195-196.
[11] Välimäki M, Lantta T, Kontio R. Risk assessment for aggressive behaviour in schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 5(5): CD012397.
[12] 阿地拉·阿吉,芹那尔·波拉提江,阿力甫·吾甫尔,等.双相障碍患者氧化应激反应与冲动攻击行为的相关性[J].临床精神医学杂志,2022,32(1):46-48.
[13] 王岳锋,曹诗红.血清γ-谷酰转肽酶和胆红素与精神分裂症患者攻击行为的相关性[J].现代实用医学,2021,33(1):63-65.
[14] Coccaro E F, Lee R, Gozal D. Elevated plasma oxidative stress markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(2): 127-135.
[15] 刘静茹,周佳音.稳定期精神分裂患者攻击行为情况调查及影响因素分析[J].华南预防医学,2024,50(11):1021-1024,1029.
[16] 周思.血清肌酸激酶对精神分裂症攻击行为的预测[D].杭州:浙江中医药大学,2021.
[17] 吴彦清.首发精神分裂症患者攻击行为和血脂的相关性研究[D].天津:天津医科大学,2022.

收稿日期:2025-12-06
(本文编辑:孙海儿)

免疫检查点抑制剂引发免疫相关不良事件的影响因素分析

方琼艳,陈志军,卢洁,郑怀宇

【摘要】目的　探讨免疫检查点抑制剂(ICIs)引发的免疫相关不良事件(irAEs)的特点及其影响因素。**方法**　本研究为回顾性队列研究。收集 2018 年 12 月至 2022 年 12 月期间在舟山医院接受 ICIs 治疗的 374 例恶性肿瘤患者的数据,包括基本信息、临床特征、基线外周血数据及 irAEs 的发生和处理情况,利用 Logistic 回归分析探究 irAEs 的影响因素。**结果**　irAEs 发生率及 3 级以上 irAEs 发生率分别为 62.6%及 25.6%,排名前两位分别为内分泌毒性(21.5%)和发热/乏力(18.9%),最常见的严重 irAEs 是肺炎(5.3%)和暴发性肝炎(2.1%)。多因素 Logistic 回归分析表明,器官转移数、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)及淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)是 irAEs 的影响因素(均$P<0.05$)。**结论**　器官转移数多的人群发生 irAEs 的风险较低,TT3、LMR 高的人群发生 irAEs 的风险较高,临床上对上述患者应高度关注,做到早干预、早治疗,以精准保障患者用药安全。

【关键词】　免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件;临床特征;血液标志物;调节性 T 细胞
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.04.021
【中图分类号】　R979.1;R730.5　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)04-0430-04

恶性肿瘤的发病率和病死率持续上升,已成为我国主要的公共卫生挑战,位居死亡原因首位。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)是一类新型的抗癌药物,通过抑制免疫检查点中的负性信号通路,激活 T 细胞以消灭癌细胞,在多种恶性肿瘤的治疗过程中展现出持久和显著的效果[1-3]。然而,由于 ICIs 缺乏特定作用靶点,可能会错误攻击自身正常组织器官,引发非预期的自身免疫及炎症反应,被称为免疫相关的不良事件(immune-related adverse events,irAEs)[4]。irAEs 可以影响全身器官,常见涉及内分泌、消化、皮肤和呼吸系统等[5]。此类事件不仅会严重损害患者生存质量、加重整体疾病负担,还易导致抗肿瘤治疗延后、方案中止,严重情况下甚至会威胁患者生命安全[6-7]。此外,这些反应具有高度个性化、复杂且难以预见的特征。因此,寻找高效且特异的 irAEs 生物标志物成为目前研究的热点。本研究分析使用 ICIs 治疗肿瘤患者的临床特征,探究引发 irAEs 的危险因素,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性队列研究。选取 2018 年 12 月至 2022 年 12 月在舟山医院接受 ICIs

基金项目:　舟山市科技计划项目(2023C31005)
作者单位:　316021 舟山,舟山医院
通信作者:　方琼艳,Email:laodasnake@163.com

治疗的 374 例恶性肿瘤患者。纳入标准：(1)经病理组织学检查明确诊断为恶性肿瘤，且临床资料齐全；(2)已接受至少 1 个周期及以上免疫检查点抑制剂治疗；(3)能够提供免疫治疗开始前 1 周内完整的基线检测结果。排除标准：(1)临床病历资料残缺不全；(2)缺乏治疗基线指标或相关数据；(3)年龄未满 18 周岁，或是合并重症感染、活动性自身免疫病、急慢性肝肾功能异常、多器官衰竭等基础疾病者。本研究获得舟山医院伦理委员会批准[批件号：(2022)伦审第(437)号]，所有患者均在治疗前签署知情同意书。

1.2　方法　所有入组患者均接受程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1，PD-1)抑制剂或程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1，PD-L1)抑制剂治疗，疗程不少于 1 周期，治疗持续至疾病进展、机体无法耐受药物毒性或发生严重 irAEs。收集整理患者各项临床信息，涵盖人口学资料(年龄、性别)及肿瘤相关临床特征(病种、病理类型、ICIs 类型、治疗方案、治疗线数、器官转移情况)。同时采集患者治疗前外周血检验指标，包含白细胞及其亚群分类、血小板、血红蛋白、肝肾功能、凝血功能、皮质醇、甲状腺功能、C 反应蛋白及血清铁蛋白等水平。基于外周血数据计算相关免疫炎症指标：中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio，NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio，LMR)、血小板 / 淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio，PLR)、预后营养指数(计算公式：血清白蛋白+5×淋巴细胞绝对值)、系统免疫炎症指数(计算公式：血小板×中性粒细胞绝对值 / 淋巴细胞绝对值)。依据 CTCAE 5.0 分级标准对 irAEs 进行严重程度评定，详细记录不良反应出现时间、受累器官、临床表现、危险分级、干预措施及最终预后转归情况。

1.3　统计方法　采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验；Logistic 回归法研究 irAEs 的影响因素。$P < 0.05$ 表示差异有统计意义。

2　结果

2.1　患者基本资料　纳入的 374 例恶性肿瘤患者中男 308 例，女 66 例；年龄 19 ～ 87 岁，平均(65.4±9.2)岁；93.0%为抗 PD-1 药物，ICIs 治疗周期数为 1 ～ 43 次，平均(13.34±9.42)次，见表 1。

2.2　irAEs 发生情况　234 例患者发生了 376 次 irAEs，发生率为 62.6%，≥3 级 irAEs 发生率为 25.6%。其中单药免疫治疗致 irAEs 44 例，ICIs 联合化疗或先联合化疗后单药免疫的 142 例，免疫联合靶向或抗血管治疗药物的 40 例，免疫联合化疗及靶向或抗血管三联疗法的 8 例。25 例出现 3 种及以上不同类型的免疫相关不良反应。本研究使用的免疫检查点抑制剂中，应用频次最高的为替雷利珠单抗，占 35.8%(134/374)，后续依次为帕博利珠单抗 18.2%(68/374)、卡瑞利珠单抗 12.0%(45/374)；三者对应的 irAEs 发生率分别为 32.5%、20.5%、13.7%，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

约 70% irAEs 在免疫治疗开始后的 6 个月内出

表 1　374 例恶性肿瘤患者的基本资料

特征		例数	构成比(%)
性别	男性	308	82.4
	女性	66	17.6
年龄	＜65 岁	159	42.5
	≥65 岁	215	57.5
病种	肺恶性肿瘤	231	61.8
	肝胆、结直肠肿瘤	67	17.9
	食管、胃部肿瘤	41	11.0
	泌尿系统肿瘤	11	2.9
	黑色素瘤	7	1.9
	其他	17	4.5
病理分型	腺癌	115	30.7
	鳞癌	138	36.9
	肝/肾细胞癌	56	15.0
	其他	65	17.4
ICIs 类型	抗 PD-1 单抗	348	93.0
	抗 PD-L1 单抗	26	7.0
治疗方案	免疫单药	193	51.6
	免疫二联方案	168	44.9
	免疫三联方案	13	3.5
治疗线数	一线	187	50.0
	二线	111	29.7
	三线及以上	76	20.3
器官转移数量	0 个	118	31.6
	1 ～ 2 个	220	58.8
	≥3 个	36	9.6
治疗效果	稳定	282	75.4
	进展	83	22.2
	死亡	9	2.4

注：ICLs 为免疫检查点抑制剂，PD-1 为程序性死亡受体 1，PD-L1 为程序性死亡配体 1

现。脏器毒性中以内分泌损伤最为多见，发生率21.5%，紧随其后的依次为发热/乏力症状（18.9%）、肝脏损伤（15.4%）以及血液系统毒性（12.0%），上述不良反应出现的中位时间分别为 17、3、16 及 8 周。严重 irAEs 主要以免疫性肺炎（5.3%）、暴发性肝损伤（2.1%）为主，部分患者可进展为暴发性肝衰竭并最终死亡。各类 irAEs 累及系统分布详见图 1。所有出现 irAEs 的患者均参照《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南》开展标准化干预处理。经对症治疗后，169 例（72.2%）患者症状缓解并得到有效控制；52 例（22.2%）患者因毒性反应暂停免疫治疗；剩余 13 例（5.6%）患者病情持续进展，甚至出现死亡结局。

2.3　irAEs 的影响因素分析　单因素和多因素 Logistic 回归模型显示，器官转移数、总三碘甲状腺原氨酸（TT3）及 LMR 是 irAEs 发生的影响因素（均 $P < 0.05$），见表 2。

3　讨论

近年来，ICIs 药物应用广泛、成效显著，但其可能引发 irAEs，严重者会导致不可逆的损害，甚至威胁生命[8-11]。若能提前识别高风险人群，早期干预，可最大化确保患者用药安全。据报道，临床特征参数、血液循环、受影响的器官及肿瘤微环境等标志物在早期预警方面显示出价值[12-14]，其中，临床特征配合血液学指标最便捷易获取。基于此，挖掘使用 ICIs 的肿瘤患者临床特征及血液学标志物，探讨其对 irAEs 发生风险的预测作用，便于临床在平衡风险与获益基础上制定个体化治疗决策，具有重要的临床意义。

本研究结果显示，器官转移数、TT3 及 LMR 是 irAEs 发生的影响因素（均 $P < 0.05$）。随着器官转移数量增加，irAEs 发生率降低（OR=0.972，$P < 0.05$）。恶性肿瘤出现广泛转移时，机体整体免疫应答多处于抑制状态，免疫功能近乎耗竭，难以充分活化效应 T 细胞并诱发全身性炎症反应[15]，故而此类患者 irAEs 的发生风险相对更低。高 TT3 水平是 irAEs 发生的独立危险因素（OR=1.615，$P < 0.05$）。多项研究显示，患有自身免疫性疾病者更易出现 irAEs[16-18]，本研究结果与之一致。对于此类患者，免疫治疗前建议全面评估，密切监测相关指标并及时处理[19]。淋巴细胞是 ICIs 治疗的重要靶细胞，当 LMR 上升时，可能会出现淋巴细胞增加或单核细胞减少。单核细胞通过血管离开后转变为巨噬细胞，承担起非特异性免疫职责，对维持免疫稳态至关重要[20]。Facciorusso 等[21]研究发现，LMR 与肿瘤微环境变化密切相关。本研究显示，LMR 是 irAEs 发生正的独立风险危险因素（OR=1.125，$P < 0.05$），与 Wan 等[22]研究结果一致。

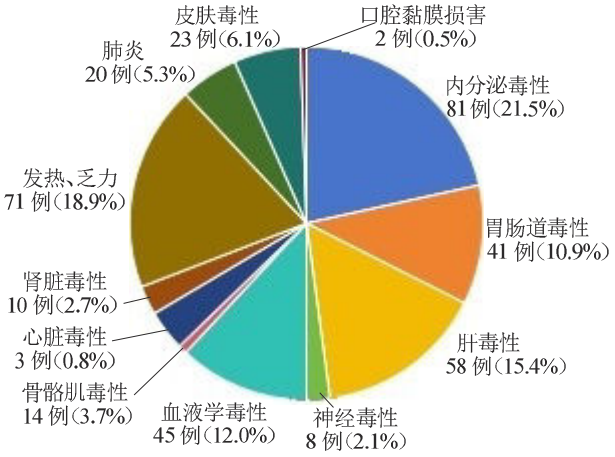


图 1　免疫相关的不良事件的毒性谱

目前，irAEs 的病理生理机制尚未完全清楚，但普遍认为与免疫系统的功能变化有关[8]。有研究指出，irAEs 可能与调节性 T 细胞的减少和功能抑制所引起的外周耐受失调相关[23]，微环境中 Tregs 减少可能导致更严重的免疫毒性[23-24]。未来的研究方向将对患者进行 Tregs 的检测，将其纳入影响因素，以进一步完善。

综上所述，irAEs 发生率虽高，但总体耐受性良好，ICIs 药物使用过程须特别关注重点人群的不良反应[25]。但是本研究数据是回顾性单中心数据，免疫功能全套、自身抗体、淋巴细胞亚群数据因缺失率

表 2　irAEs 的影响因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	*P* 值	95%*CI*	*OR* 值	*P* 值	95%*CI*
器官转移数	0.971	＜0.05	0.894 ～ 0.997	0.972	＜0.05	0.947 ～ 0.997
TT3	1.613	＜0.05	1.007 ～ 2.259	1.615	＜0.05	1.003 ～ 2.756
LMR	1.132	＜0.05	1.010 ～ 1.271	1.125	＜0.05	1.007 ～ 1.257

注：irAEs 为免疫相关不良事件，LMR 为淋巴细胞/单核细胞比值，TT3 为总三碘甲状腺原氨酸

高而剔除，可能造成一定偏差。未来的研究可聚焦探索 irAEs 的预测标志物，多学科交叉合作，开展大规模和深入的临床研究，为识别能够精准预测 irAEs 的生物标志物以及潜在治疗靶点提供希望[26]。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　方琼艳：实验操作，论文撰写，论文修改，数据整理，统计学分析；陈志军，郑怀宇：数据分析，研究指导；卢洁：数据整理，统计学分析

参　考　文　献

[1] Goldberg S B, Schalper K A, Gettinger S N, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: Long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5): 655-663.

[2] Schmid P, Rugo H S, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 44-59.

[3] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(16): 1535-1546.

[4] Bajwa R, Cheema A, Khan T, et al. Adverse effects of immune checkpoint inhibitors (programmed death-1 inhibitors and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 inhibitors): Results of a retro spective study[J]. J Clin Med Res, 2019, 11(4): 225-236.

[5] Wang D Y, Salem J E, Cohen J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.

[6] Yu X L, Zhang X M, Yao T, et al. Fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Med, 2021, 8: 627089.

[7] Jayathilaka B, Mian F, Franchini F, et al. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: A systematic review[J]. Br J Cancer, 2025, 132(1): 51-57.

[8] Eigentler T K, Hassel J C, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 7-18.

[9] Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: Systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med, 2015, 13: 211.

[10] Wang Y C, Zhou S H, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 1008-1019.

[11] 义维丽,赵文成,黄东宁,等.PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌相关不良反应及其与疗效的相关性分析[J].中国癌症杂志,2021,31(3): 203-211.

[12] Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(5): 431-437.

[13] Lim S Y, Lee J H, Gide T N, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1557-1563.

[14] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1368-1379.

[15] 许辉茹,冯慧晶,任秀宝,等.恶性肿瘤患者基于临床和血液学标记物的免疫检查点抑制剂相关不良事件预测模型的建立[J].中国肿瘤临床,2022,49(12):595-606.

[16] Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(3): 376-383.

[17] Luongo C, Morra R, Gambale C, et al. Higher baseline TSH levels predict early hypothyroidism during cancer immunotherapy[J]. J Endocrinol Investig, 2021, 44(9): 1927-1933.

[18] 袁鑫,王颖彦,陈雯.我国免疫检查点抑制剂致甲状腺相关不良反应文献分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(9):1062-1068.

[19] 黄爱本,刘佳,庞莉,等.肺癌患者免疫检查点抑制剂相关不良反应的高危因素分析[J].标记免疫分析与临床,2025,32(3):460-465.

[20] 韩冷,曲春静,代恩勇,等.外周血细胞预测免疫检查点抑制剂不良反应风险的研究[J].中国实验诊断学,2024,28(2):169-172.

[21] Facciorusso A, Del Prete V, Crucinio N, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts survival after radiofrequency ablation for colorectal liver metastases[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(16): 4211.

[22] Wan LY,Wu CL,Luo SM,et al.Prognostic value of lymphocyte-to-monocyteratio(LMR)in cancer patients under going Immune checkpoint inhibitors[J].Dis Markers.2022,2022: 3610038.

[23] 温泽宇,曹慧丽,赵娅敬,等.免疫检查点抑制剂相关性心肌炎发病机制研究进展[J].中华老年医学杂志,2023,42(12):1489-1494.

[24] Krämer S, Schimpl A, Hünig T. Immunopathology of interleukin (IL) 2-deficient mice: Thymus dependence and suppression by thymus-dependent cells with an intact IL-2 gene[J]. J Exp Med, 1995, 182(6): 1769-1776.

[25] 段建春,胡洁,李国辉,等.非小细胞肺癌免疫治疗持续用药规范化白皮书[J].临床肿瘤学杂志,2024,29(4):280-287.

[26] 缪延栋,赵雪寒,张怡明,等.免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤所致免疫相关不良反应预测标志物的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2024,31(6):383-390.

收稿日期：2025-11-13

（本文编辑：孙海儿）