

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.22.004

文章编号 : 1005-8982 (2025) 22-0021-05

肺癌专题·论著

## 非小细胞肺癌患者发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎的危险因素研究\*

李颖, 王剑, 刘洋

(镇江市第一人民医院 呼吸科, 江苏 镇江 212002)

**摘要: 目的** 探讨非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者在接受免疫检查点抑制剂 (ICIs) 治疗过程中发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎 (CIP) 的危险因素。**方法** 回顾性分析2020年1月—2024年3月在镇江市第一人民医院接受ICIs治疗NSCLC患者(150例)的病历资料。根据是否发生CIP分为CIP组(52例)和非CIP组(98例)。采用单因素分析和多因素一般Logistic回归模型评估影响CIP发生的独立危险因素。**结果** CIP组白蛋白(ALB)和抗血管治疗率均低于非CIP组( $P < 0.05$ )；CIP组CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>水平均高于非CIP组( $P < 0.05$ )；多因素一般Logistic回归分析结果显示: 未进行抗血管治疗 [ $\hat{OR} = 0.079$  (95% CI: 0.025, 0.251)]、ALB水平低 [ $\hat{OR} = 0.623$  (95% CI: 0.513, 0.757)]、CD3<sup>+</sup>水平高 [ $\hat{OR} = 1.192$  (95% CI: 1.083, 1.312)]、CD4<sup>+</sup>水平低 [ $\hat{OR} = 0.848$  (95% CI: 0.787, 0.913)]、CD8<sup>+</sup>水平高 [ $\hat{OR} = 1.226$  (95% CI: 1.147, 1.310)] 均为NSCLC患者发生CIP的危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 抗血管治疗、ALB、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平是NSCLC患者发生CIP的独立危险因素。通过监测这些指标, 能够有效预测CIP的发生风险, 为临床治疗提供重要参考。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂相关性肺炎; 危险因素

**中图分类号:** R737.33

**文献标识码:** A

## Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer\*

Li Ying, Wang Jian, Liu Yang

(Department of Respiratory Medicine, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for the occurrence of immune checkpoint inhibitor (ICI)-related pneumonitis (CIP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing ICI therapy. **Methods** A retrospective study enrolled 150 NSCLC patients treated with ICIs at Zhenjiang First People's Hospital between January 2020 and March 2024. Patients were categorized into a CIP group ( $n = 52$ ) and a non-CIP group ( $n = 98$ ) based on CIP occurrence. Clinical data were collected for both groups. Univariable analysis and multivariable logistic regression analysis were employed to evaluate independent risk factors for CIP development. **Results** The CIP group exhibited lower serum albumin (ALB) levels and anti-angiogenic therapy rates than the non-CIP group ( $P < 0.05$ ), while higher CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> levels were observed in the CIP group ( $P < 0.05$ ). Multivariable logistic regression analysis revealed that absence of anti-angiogenic therapy [ $\hat{OR} = 0.079$  (95% CI: 0.025, 0.251)], low ALB levels [ $\hat{OR} = 0.623$  (95% CI: 0.513, 0.757)], high CD3<sup>+</sup> levels [ $\hat{OR} = 1.192$  (95% CI: 1.083, 1.312)], low CD4<sup>+</sup> levels [ $\hat{OR} = 0.848$  (95% CI: 0.787, 0.913)], and high CD8<sup>+</sup> levels [ $\hat{OR} = 1.226$  (95% CI: 1.147, 1.310)] were all risk factors for CIP occurrence in NSCLC patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Anti-angiogenic therapy and levels of

收稿日期: 2025-07-15

\*基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研项目 (No: M2024034)

[通信作者] 刘洋, E-mail: liuyang1386@163.com; Tel: 13775369351

ALB, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> are independent risk factors for CIP in NSCLC patients. Monitoring these factors enables effective prediction of CIP risk and provides valuable guidance for clinical management.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis; risk factors

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常见的肺癌类型, 占所有肺癌的 80%~85%<sup>[1]</sup>。随着靶向治疗和免疫治疗的进步, NSCLC 的治疗效果有了显著改善, 尤其是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为治疗晚期或转移性 NSCLC 患者带来了新的希望<sup>[2]</sup>。ICIs 通过抑制 T 细胞负性调节因子, 增强免疫系统对肿瘤的免疫反应, 从而达到抗癌效果<sup>[3]</sup>。然而, 随着 ICIs 的临床应用逐渐广泛, 免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 也成为亟待关注的临床问题<sup>[4]</sup>。免疫检查点抑制剂相关性肺炎 (checkpoint inhibitor-associated pneumonitis, CIP) 是 ICIs 治疗过程中出现的一种严重的免疫相关副作用, 可能导致免疫治疗的延迟或终止, 部分患者进展迅速, 威胁其生命<sup>[5]</sup>。目前, 关于 CIP 的发生机制尚未完全明确, 但有研究表明, ICIs 引起的免疫反应过度激活可能导致治疗中断且可能是致死性的<sup>[6]</sup>。现有文献中, 对 NSCLC 患者发生 CIP 的危险因素仍缺乏统一的认知。明确 NSCLC 患者发生 CIP 的危险因素, 对于早期识别、监测及临床干预具有重要意义。本研究旨在探讨 NSCLC 患者发生 CIP 的危险因素, 为临床实践提供理论依据, 以期为 NSCLC 患者的免疫治疗管理提供更精确的预测和预防措施。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 1 月—2024 年 3 月在镇江市第一人民医院接受 ICIs 治疗的 150 例 NSCLC 患者的临床资料, 对少量缺失数据 (缺失比例<5%) 采用完整病例分析法处理, 通过 Z-score 法识别异常值并结合原始病历复核修正误差值, 真实异常值保留后采用稳健性检验确保结果可靠。根据是否发生 CIP 分为 CIP 组 (52 例) 和非 CIP 组 (98 例)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过 (No: SQK-20250062-W)。

**1.1.1 纳入标准** ①经病理组织学检查确诊为 NSCLC; ②年龄 18~80 岁; ③接受≥1 个周期 ICIs。

**1.1.2 排除标准** ①临床资料不完整; ②伴有严重合并症, 如严重心脏病、肝肾功能衰竭等; ③有免疫系统疾病, 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等; ④曾行胸部放疗或其他免疫治疗等可能影响结果的治疗。

### 1.2 分组方法

CIP 的诊断标准: 首先, 患者必须符合以下条件: ①有 ICIs 用药史; ②影像学显示新出现的肺部阴影; ③排除其他可能引起肺部疾病的原因<sup>[7-8]</sup>。其次, 同时满足以下 2 项标准: ①新发或原有的呼吸困难、咳嗽、胸痛、发热等症状加重; ②动脉血气分析有低氧血症, 肺功能检查显示二氧化碳弥散量下降, 伴有限制性通气功能障碍。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 临床资料** 收集患者的性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、组织学类型、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、白蛋白 (Albumin, ALB)、肌酐等。

**1.3.2 治疗方式** 记录患者是否接受化疗和抗血管治疗, 并进行分类统计。

**1.3.3 免疫细胞** 通过美国贝克曼库尔特有限公司的 CytoFLEX 流式细胞分析仪检测患者外周血中的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞比例。试剂盒均购自上海科艾博生物技术有限公司, 货号: CB10227-Hu。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验; 影响因素分析采用多因素一般 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NSCLC 患者发生 CIP 的单因素分析

CIP 组与非 CIP 组 ALB、抗血管治疗率、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 水平比较, 经  $\chi^2$  /  $t$  检验, 差异均有统

计学意义 ( $P < 0.05$ )；CIP组ALB和抗血管治疗率均低于非CIP组，CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>水平均高于非CIP组 ( $P < 0.05$ )。CIP组与非CIP组性别构成、年龄、

BMI、吸烟史、组织学类型、NLR、PLR、肌酐和化疗率比较，经 $\chi^2$ /t检验，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 NSCLC患者发生CIP的单因素分析

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 例/例(%)	组织学类型 例/例(%)		NLR ( $\bar{x} \pm s$ )
						鳞癌	腺癌	
CIP组	52	33/19	60.46 ± 10.16	22.14 ± 1.92	30(57.69)	30(57.69)	22(42.31)	2.38 ± 0.48
非CIP组	98	60/38	62.16 ± 9.25	22.48 ± 2.06	54(55.10)	62(63.27)	36(36.73)	2.54 ± 0.53
$\chi^2/t$ 值			0.072	1.035	0.985	0.093	0.445	1.817
P值			0.788	0.302	0.327	0.761	0.505	0.071

  

组别	PLR ( $\bar{x} \pm s$ )	ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	化疗 例/例(%)	抗血管治疗 例/例(%)	CD3 <sup>+</sup> / $(\%,$ $\bar{x} \pm s)$	CD4 <sup>+</sup> / $(\%,$ $\bar{x} \pm s)$	CD8 <sup>+</sup> / $(\%,$ $\bar{x} \pm s)$
						CD3 <sup>+</sup> / $(\%,$ $\bar{x} \pm s)$	CD4 <sup>+</sup> / $(\%,$ $\bar{x} \pm s)$	CD8 <sup>+</sup> / $(\%,$ $\bar{x} \pm s)$
CIP组	132.48 ± 32.40	37.69 ± 3.54	73.22 ± 14.23	46(88.46)	6(11.54)	93.13 ± 4.24	32.29 ± 4.17	56.68 ± 6.57
非CIP组	140.57 ± 30.67	40.18 ± 3.88	69.41 ± 12.19	89(90.82)	73(74.49)	84.38 ± 6.06	41.65 ± 6.25	35.96 ± 5.26
$\chi^2/t$ 值	1.508	3.853	1.718	0.209	54.006	10.309	10.933	21.021
P值	0.134	0.000	0.088	0.647	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.2 NSCLC患者发生CIP的多因素一般Logistic回归分析

以是否发生CIP(否=0, 是=1)为因变量，抗血管治疗(否=0, 是=1)、ALB(实测值)、CD3<sup>+</sup>(实测值)、CD4<sup>+</sup>(实测值)和CD8<sup>+</sup>(实测值)为自变量，进行多因素一般Logistic回归分析，结果显示：未进行抗血管治疗[ $\hat{\text{OR}} = 0.079$  (95% CI:

0.025, 0.251)]、ALB水平低[ $\hat{\text{OR}} = 0.623$  (95% CI: 0.513, 0.757)]、CD3<sup>+</sup>水平高[ $\hat{\text{OR}} = 1.192$  (95% CI: 1.083, 1.312)]、CD4<sup>+</sup>水平低[ $\hat{\text{OR}} = 0.848$  (95% CI: 0.787, 0.913)]、CD8<sup>+</sup>水平高[ $\hat{\text{OR}} = 1.226$  (95% CI: 1.147, 1.310)]均为NSCLC患者发生CIP的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 NSCLC患者发生CIP的多因素一般Logistic回归分析参数

自变量	b	$S_b$	Wald $\chi^2$ 值	P值	$\hat{\text{OR}}$ 值	95% CI	
						下限	上限
抗血管治疗	-2.535	0.587	18.631	0.000	0.079	0.025	0.251
ALB	-0.472	0.099	22.655	0.000	0.623	0.513	0.757
CD3 <sup>+</sup>	0.176	0.049	12.892	0.000	1.192	1.083	1.312
CD4 <sup>+</sup>	-0.165	0.038	19.012	0.000	0.848	0.787	0.913
CD8 <sup>+</sup>	0.203	0.034	35.701	0.000	1.226	1.147	1.310

## 3 讨论

ICIs是肿瘤免疫治疗的革新性疗法，通过抑制免疫检查点如PD-1/PD-L1或CTLA-4，ICIs能够恢复和增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击<sup>[9-10]</sup>。尽管ICIs在治疗效果上带来了突破，但也伴随出现免疫相关不良反应，这些副作用通常表现为免疫系统攻击正常组织，导致一系列系统性损害。CIP

是ICIs治疗中较为常见且严重的副作用之一，表现为急性肺炎，甚至在一些患者中可导致呼吸衰竭和死亡<sup>[5,11-13]</sup>。

本研究结果表明，抗血管治疗、ALB、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平均为NSCLC患者发生CIP的独立影响因素。这些结果为探究CIP的发生机制提供了重要线索，并提示了可能的临床干预目标。

首先, CIP组的ALB水平显著低于非CIP组。ALB是衡量营养状态和肝脏功能的重要指标, 其低水平通常与炎症、免疫功能紊乱和临床预后不良相关<sup>[14]</sup>。低ALB水平可能反映免疫系统过度激活或炎症反应, 这与CIP的发生密切相关<sup>[15-16]</sup>。此外, 低ALB水平还可能意味着患者的营养状态较差。有研究表明, 低ALB水平与癌症生存期、复发率有关, 且可预测多种癌症的预后<sup>[17]</sup>。因此, ALB水平的变化可以作为发生CIP的潜在预测因子。

其次, 抗血管治疗在CIP组中的比例较低, 这一结果引发了对抗血管治疗与免疫相关肺炎关系的进一步探讨。虽然抗血管治疗能够有效控制肿瘤, 但有研究表明, 该治疗方式可减轻肺水肿和降低毛细血管通透性<sup>[18]</sup>。HAMADA等<sup>[19]</sup>的研究表明, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有促炎作用, 可溶性flt-1通过与VEGF结合减轻了肺纤维化和细胞凋亡。因此, 本研究中CIP组患者抗血管治疗的比例较低, 可能是由于这种治疗在缓解肺部免疫炎症反应方面的潜在作用能够降低CIP的发生风险<sup>[20]</sup>。这一结果为进一步探索抗血管治疗在NSCLC患者免疫相关副作用中的潜在作用提供思路。

关于免疫细胞亚群, CIP组的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>水平较非CIP组显著增高, 这一发现支持了免疫反应在CIP发生中的重要作用。CD3<sup>+</sup>是所有T细胞的标志<sup>[21]</sup>, 而CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>分别代表辅助性T细胞和细胞毒性T细胞<sup>[22]</sup>。这些免疫细胞的变化可能反映了T细胞介导的免疫反应在CIP中的核心作用。特别是CD8<sup>+</sup>T细胞, 其主要负责识别并杀死被感染或肿瘤化的细胞。CIP的发生可能与这些细胞在肺部组织中的异常聚集和激活有关, 提示免疫系统的过度激活可能导致正常肺组织损伤<sup>[23-24]</sup>。本研究多因素一般Logistic回归分析结果显示ALB水平低、CD3<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>水平高为CIP危险因素, 其中ALB每降低1 g/L对应OR为0.623, 提示低白蛋白可能通过削弱免疫调节能力和营养储备增加CIP风险, CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平升高则反映T细胞过度激活可能介导肺部免疫损伤, 这些指标的动态监测可为临床早期识别高风险患者提供量化参考。

综上所述, 本研究揭示了NSCLC患者发生CIP的多个独立危险因素。这些因素包括免疫细胞亚

群的变化、炎症因子水平升高及治疗方式的选择, 为了解CIP的发生机制提供更为深入的视角。此外, 针对这些危险因素的监测和干预, 可能为临床治疗提供有效的预防和预测策略, 从而改善患者的治疗效果和预后。因回顾性数据收集限制, 未纳入患者激素使用史、慢性肺病等合并症信息, 这些因素可能通过影响免疫状态或肺部基础条件参与CIP的发生、发展, 后续研究需进一步纳入验证。并进行更大样本量的前瞻性研究, 以验证本研究的结果并探讨不同ICIs治疗方案对CIP发生的影响。其次, 进一步研究免疫细胞亚群和炎症因子在CIP发生过程中的具体作用机制, 以及其是否可以作为早期诊断和干预的靶标, 并在后续研究中加入其他医院或地区的数据进行验证。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 吴保钦, 王寅飞, 李建伟. MiRNA和lncRNA在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2024, 55(1): 51-58.
- [2] 郭丽娜, 王宏伟. 联合免疫检查点抑制剂治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌脑转移的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(3): 153-158.
- [3] 张雨峤, 梅伟健. 免疫检查点抑制剂治疗实体瘤的标志性成果[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(2): 272-277.
- [4] 金森, 姜利斌. 免疫检查点抑制剂相关神经眼科传出系统免疫相关不良事件表现与防治的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2025, 61(1): 71-76.
- [5] 张静涛, 刘子琛, 纪凌云, 等. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂相关性肺炎研究进展及中西医结合治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(1): 213-219.
- [6] 许重英, 钟明媚, 李秀. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(2): 290-293.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(11): 820-825.
- [8] 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-2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [9] PANDEY P, KHAN F, QARI H A, et al. Revolutionization in cancer therapeutics via targeting major immune checkpoints PD-1, PD-L1 and CTLA-4[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(3): 335.
- [10] 林佳, 陈善建. 血清sCD14联合sCD30对肺癌患者合并肺部真菌感染的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(6): 72-77.
- [11] DENG H Y, DENG J T, LIN X Q, et al. A risk-scoring model for severe checkpoint inhibitor-related pneumonitis: a case-control study[J]. Clin Drug Investig, 2023, 43(5): 347-357.
- [12] GHANBAR M I, SURESH K. Pulmonary toxicity of immune

- checkpoint immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(2): e170503.
- [13] 程迪,吕镗烽.肺癌患者免疫检查点抑制剂相关肺炎的危险因素及临床特点[J].东南大学学报(医学版),2024, 43(4): 516-522.
- [14] FUKIHARA J, SAKAMOTO K, KOYAMA J, et al. Prognostic impact and risk factors of immune-related pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer who received programmed death 1 inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(6): 442-450.e4.
- [15] LIU X Y, HAO N, YANG S N, et al. Predictive factors and prognosis of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1145143.
- [16] LIN X Q, DENG H Y, YANG Y L, et al. Peripheral blood biomarkers for early diagnosis, severity, and prognosis of checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 698832.
- [17] GREMESE E, BRUNO D, VARRIANO V, et al. Serum albumin levels: a biomarker to be repurposed in different disease settings in clinical practice[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 6017.
- [18] KANER R J, LADETTA J V, SINGH R, et al. Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene induces pulmonary edema[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(6): 657-664.
- [19] HAMADA N, KUWANO K, YAMADA M, et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice[J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 1224-1231.
- [20] ELEZABY A, DEXHEIMER R, SALLAM K. Cardiovascular effects of immunosuppression agents[J]. *Front Cardiov Med*, 2022, 9: 981838.
- [21] CHEN Q, YUAN S L, SUN H W, et al. CD3<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> T cells and their roles in human diseases[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(3): 191-194.
- [22] LEE P H, YANG T Y, CHEN K C, et al. Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9381.
- [23] 张涵,祖育娜,张华.非小细胞肺癌患者肺泡灌洗液中T淋巴细胞亚群及血清炎症因子与免疫检查点抑制剂相关性肺炎的关系[J].新乡医学院学报,2023, 40(9): 824-828.
- [24] LIU Y F, SONG W W, SONG Y Q, et al. Low levels of CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in peripheral blood can predict poor efficacy of first-line chemotherapy in patients with angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2025, 104(3): 1705-1712.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 李颖,王剑,刘洋.非小细胞肺癌患者发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎的危险因素研究[J].中国现代医学杂志,2025, 35(22): 21-25.

**Cite this article as:** LI Y, WANG J, LIU Y. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(22): 21-25.