

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.11.011

恶性肿瘤免疫相关不良反应患者中医证素分布及影响因素分析

——一项倾向性评分匹配的回顾性研究

王溪月¹, 卢雯平²✉, 卓至丽²

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] **目的** 分析恶性肿瘤免疫治疗相关不良反应(irAEs)患者的中医证素分布情况,并探讨irAEs发生的相关影响因素。**方法** 回顾性收集接受程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂治疗的恶性肿瘤患者临床资料,包括一般资料、肿瘤病史、免疫治疗时间、是否发生irAEs、irAEs类型及分级(G1—G5)和中医四诊信息。依据是否发生irAEs分为发生组和未发生组,采用倾向性评分匹配功能以1:2匹配使两组基线信息均衡。采用“证素辨证量表”对两组患者治疗前病位证素和病性证素判定,并计算发生组患者发生irAEs前后证素平均累计贡献度。采用Logistic回归分析探讨发生irAEs的影响因素。分析发生组患者发生irAEs后糖皮质激素使用情况。**结果** 两组患者进行1:2匹配后,发生组59例,未发生组118例。匹配后两组患者年龄、性别、原发肿瘤及病理类型、肿瘤分期比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。未发生组接受靶向治疗多于发生组,发生组接受免疫治疗时间长于未发生组,且程序性死亡受体-配体1(PD-L1)表达阳性多于未发生组($P<0.05$)。发生组患者共发生irAEs事件共72次,总发生率19.4%(59/304),G3—G5发生率为6.8%(4/59),其主要类型为心脏毒性、肾脏毒性和肺毒性。接受免疫治疗前发生组患者中病位证素排名前3位的为脾(71.2%, 42/59)、肾(42.4%, 25/59)、肺(39.0%, 23/59),而病性证素中排名前3位的为阴虚(52.5%, 31/59)、痰(40.7%, 24/59)、湿(35.6%, 21/59)。与未发生组比较,发生组脾、肾、肝、阴虚、气虚证素分布差异有统计学意义($P<0.05$)。发生组患者发生irAEs后脾、肺、胃、心、阴虚、气虚、阳亢累计贡献度较发生前升高($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,免疫治疗时间、脾证素、肾证素、肝证素、阴虚证素、气虚证素为发生irAEs的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。发生组患者中15例在发生irAEs后接受糖皮质激素+中药治疗,6例接受糖皮质激素治疗,糖皮质激素+中药治疗的患者较单用糖皮质激素患者用药量少、时间短($P<0.05$)。**结论** 恶性肿瘤患者在irAEs发生前后证素均以脾、肾、肺、阴虚、痰、湿、气虚为主,但irAEs发生后热、气滞证素也显著增加;免疫治疗时间、脾证素、肾证素、肝证素、阴虚证素、气虚证素为发生irAEs的独立危险因素。

[关键词] 恶性肿瘤;免疫检查点抑制剂;免疫不良反应;证素;程序性死亡受体1;糖皮质激素

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为肿瘤治疗带来了新的机遇,ICIs通过阻断程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)等免疫检查点信号,解除T细胞抑制状态,增强CD8⁺T细胞的肿瘤抗原

识别能力和细胞毒性,从而提高免疫系统对肿瘤细胞的识别与清除能力,现已被广泛应用于癌症的多线治疗^[1]。尽管ICIs可显著提高肿瘤治疗的疗效,但伴随的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)影响了患者生活质量,甚至危及患者生命。大多数irAEs为轻度、中度^[2-3],但某些罕见类型如ICIs相关心肌炎病死率高达39.7%~

基金项目:国家自然科学基金(82474354)

✉ 通讯作者:lu_wenping@sina.com

50.0%^[4]。目前,西医治疗 irAEs 以糖皮质激素为主,而有关研究显示,大剂量长疗程的糖皮质激素会引起肿瘤进展,此外免疫相关性肺炎患者中对激素不敏感者死亡率较高^[5]。现有研究^[6-7]证实,中医药防治 irAEs 效果肯定,可改善患者临床症状、提高生活质量。辨证论治是中医临床实践的核心,但不同 irAEs 证型分布存在差异^[8],其深层规律有待进一步挖掘。本研究旨在从证素角度挖掘临床数据,探究 irAEs 患者证素分布,并识别潜在预测因素以支持早期干预,在控制 irAEs 同时减少糖皮质激素使用剂量和时间,降低长期毒副作用,为中医药干预 irAEs 提供依据。本研究通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准(批号:2024-181-KY)。

1 临床资料

1.1 研究对象

回顾性收集 2019 年 4 月 1 日至 2024 年 4 月 1 日就诊于中国中医科学院广安门医院肿瘤科并接受中药及 PD-1 抑制剂治疗的患者。

1.2 诊断标准

恶性肿瘤诊断标准及分期标准参考国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,恶性肿瘤包括肺癌^[9]、子宫颈癌^[10]、子宫癌^[11]、食管癌^[12]、胃癌^[13]、鼻咽癌^[14]、结直肠癌^[15]、肝癌^[16]。

1.3 纳入标准

1) 明确诊断为上述恶性肿瘤且就诊时肿瘤分期为Ⅲ期或Ⅳ期;2) 年龄 18~80 岁;3) 接受免疫治疗且 ICI 种类为 PD-1 抑制剂;4) 患者病例资料及中医四诊信息完整,能够提取全部信息。

1.4 排除标准

1) 合并严重心、肝、肾、脑血管疾病,如心力衰竭、慢性肾脏病晚期等;2) 不良反应与免疫治疗无关。

2 方法

2.1 资料收集

本研究由 1 名博士研究生和 1 名硕士研究生阅读电子病历系统(EMR)中符合纳入标准的患者的病历资料,提取本次研究相关信息并将其录入 Excel 2021 中建立数据库。在信息采集前对采集人员进行 EMR 系统及 Excel 录入规范培训,以减少信息偏倚。采用双录入方式,利用 Excel 函数和公式比较两名研究者所录入数据的一致性,通过

“EXACT”函数比对文本,“IF”“COUNTIF”函数识别并标识差异项,如有不同则请至少一名主治医师判定。1) 一般资料:性别、年龄;2) 肿瘤病史:肿瘤类型、肿瘤分期、既往治疗、肿瘤家族史、是否转移及转移部位、联合治疗情况、PD-L1 表达情况;3) 免疫治疗时间:从患者接受 PD-1 抑制剂治疗的第 1 周期开始日期起,至因 irAEs 或其他原因(如疾病进展、患者意愿等)永久停药时间,若截至 2024 年 4 月 1 日仍未停药,则按已完成的治疗周期数统计;4) 是否发生 irAEs、irAEs 类型(包括肝脏毒性、皮肤毒性、甲状腺毒性、胃肠毒性、肺毒性、肌毒性、肾脏毒性、心脏毒性、血糖升高、血液毒性、输注反应、胰腺毒性、神经毒性),irAEs 及分级诊断标准参考《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023》^[17],该指南将毒性分为 5 个级别:G1 轻度毒性, G2 中度毒性, G3 重度毒性, G4 危及生命的毒性, G5 与毒性相关的死亡。同一患者的多系统毒性分别计数,如某患者同时出现 ICI 导致的肝炎和皮疹,则分别计入肝脏毒性和皮肤毒性;5) 中医四诊信息,发生 irAEs 研究对象记录接受免疫治疗前的四诊信息、发生 irAEs 后的四诊信息,未发生 irAEs 研究对象应用 PD-1 抑制剂后距信息采集最近 1 次就诊时的四诊信息。

2.2 分组方法和样本量计算

依据是否发生 irAEs 分为发生组和未发生组,采用倾向性评分匹配功能(PSM)以 1:2 匹配,使两组基线信息均衡。应用 R4.4.1 软件进行匹配,匹配变量为年龄、性别、肿瘤分期、原发肿瘤类型及病理类型,应用 Matchit 函数,匹配算法采用最近邻匹配算法, ratio=2, 卡钳值=0.2。

预研究表明, irAEs 组脾证素暴露率为 72.3%, 肾证素暴露率为 76.0%, 肝证素暴露率为 63.8%, 阴虚证素暴露率为 68.5%, 气虚证素暴露率为 58.6%, 未发生 irAEs 组脾证素暴露率为 41.7%, 肾证素暴露率为 46.5%, 肝证素暴露率为 29.4%, 阴虚证素暴露率为 34.2%, 气虚证素暴露率为 24.9%。根据《医用统计方法》^[18]中样本量计算公式计算,其中 α 取 0.05, β 取 0.20, 因根据气虚证素两组暴露率计算得出的病例数数值最大,故取依据气虚证素两组暴露率计算所得样本量,即病例组 55 例,对照组 110 例即可满足。

2.3 证素辨证方法

参考《证素辨证学》^[19],不同证候表现对应不同证素的贡献度,于“证素辨证量表”中找到对应

证候条目并累计该患者全部证候表现的贡献度，累计贡献度 ≥ 100 的证素即可诊断，累计该患者全部纳入诊断的证素得到该患者证型。证素占比在发生组和未发生组均 $<15\%$ 不纳入本次研究。例如，1 名患者的证候表现为头痛、恶寒、咳嗽、喷嚏、咽痒、无汗、舌淡红、苔薄白、脉浮，则可以在“证素辨证量表”中分别找到上述证候表现对应不同证素的贡献度，累计贡献度 ≥ 100 的证素包括病位证素“表”、病性证素“外风”“寒”，即可诊断。

2.4 发生irAEs影响因素分析

根据是否发生irAEs（否=0，是=1）进行二元 Logistic 回归分析，以是否有肿瘤家族史（否=0，是=1）、是否有肿瘤转移部位（否=0，是=1）、是否有既往治疗（否=0，是=1）、是否联合治疗（否=0，“联合靶向治疗药物”=1，“联合化疗药物”=2，“联合化疗和靶向治疗药物”=3）、免疫治疗时间（连续变量）、PD-L1 表达（阴性=0，阳性=1，表达状态未知=2）、免疫治疗前是否有此证素（否=0，是=1）作为自变量，筛选与发生irAEs相关的危险因素，并采用多因素 Logistic 回归分析排除混杂因素影响，得到最终发生irAEs的危险因素。运用 Hosmer-Lemeshow 检验（HL 检验）评估 Logistic 回归模型的拟合优度。通过绘制免疫治疗时间预测irAEs的受试者特征曲线（ROC 曲线）并计算 ROC 曲线下面积（AUC）衡量模型性能，计算最大约登

指数确定免疫治疗时间的诊断界值。约登指数是灵敏度与特异度之和减去 1，计算不同免疫治疗时间下的约登指数，选择最大值所对应的时间作为诊断界值。

2.5 发生组患者发生irAEs后糖皮质激素使用情况分析

依据发生irAEs后接受糖皮质激素时是否联合中药治疗分为糖皮质激素+中药治疗组和糖皮质激素治疗组，采用 *t* 检验比较两组发作期和维持期激素用量以及激素用药时长。

2.6 统计学方法

运用 SPSS 27.0 进行统计分析，计量资料均符合正态分布且方差齐性，用均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，使用 *t* 检验；计数资料用例数或百分比〔例（%）〕表示，使用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。运用 Origin 2024 和 GraphPad Prism 8.0.2 进行可视化呈现。

3 结果

3.1 两组患者匹配后一般资料比较

本研究共纳入患者 304 例，其中发生irAEs者（发生组）59 例，未发生irAEs者（未发生组）245 例。两组患者采用 PSM 进行 1：2 匹配后，发生组 59 例，未发生组 118 例。表 1 示，匹配后两组患者年龄、性别、原发肿瘤及病理类型、肿瘤分期比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

表 1 两组恶性肿瘤患者匹配后一般资料比较

Table 1 Comparison of matched data between the two groups of patients with malignant tumors

项目	类型	发生组（59 例）	未发生组（118 例）	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁， $\bar{x}\pm s$		64.46 $\pm$ 8.89	65.27 $\pm$ 12.42	0.560	0.093
性别/例（%）				0	1.000
男		34（57.6）	68（57.6）		
女		25（42.4）	50（42.4）		
原发肿瘤/例（%）					
肺癌	鳞状细胞癌	23（39.0）	47（39.8）	0.012	0.913
	腺癌	4（6.8）	5（4.2）	0.505	0.484
子宫颈癌	鳞状细胞癌	9（15.3）	18（15.3）	0	1.000
	腺癌	3（5.1）	7（5.9）	0.054	0.816
子宫癌	子宫内膜样癌	8（13.6）	15（12.7）	0.025	0.874
食管癌	鳞状细胞癌	5（8.5）	9（7.6）	0.039	0.844
胃癌	腺癌	3（5.1）	10（8.5）	0.704	0.548
鼻咽癌	鳞状细胞癌	2（3.4）	3（2.5）	0.100	0.752
结直肠癌	腺癌	1（1.7）	1（0.8）	0.238	0.625
肝癌	肝细胞癌	1（1.7）	3（2.5）	0.134	0.714
肿瘤分期/例（%）				0.609	0.108
Ⅲ期		38（64.4）	82（69.5）		
Ⅳ期		21（35.6）	36（30.5）		

3.2 两组患者肿瘤相关信息比较

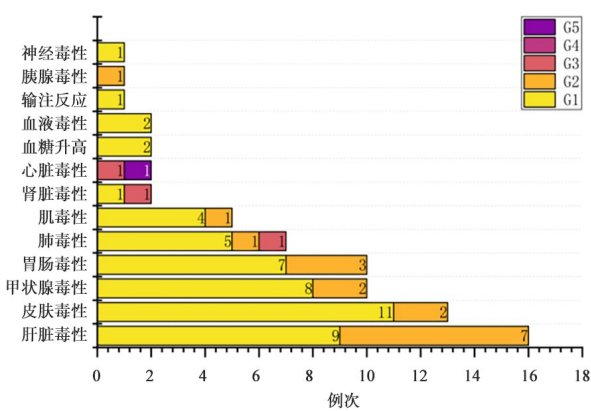
表 2 示, 未发生组既往接受靶向治疗多于发生组, 发生组接受免疫治疗时间长于未发生组, 且 PD-L1 表达阳性多于未发生组 ($P<0.05$), 其余各项比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 发生组患者 irAEs 类型及程度分级情况

59 例发生组患者共发生 irAEs 事件共 72 例次, 总发生率 19.4% (59/304), G3—G5 发生率为 6.8% (4/59), 主要类型为心脏毒性、肾脏毒性和肺毒性, 具体 irAEs 类型及严重程度分布见图 1。

3.4 两组患者免疫治疗前中医证素分布比较

表 3 示, 发生组患者中病位证素排名前 3 位的为脾 (71.2%)、肾 (42.4%)、肺 (39.0%), 而病性证素排名前 3 位为阴虚 (52.5%)、痰 (40.7%)、湿 (35.6%)。与未发生组比较, 发生组脾、肾、肝、阴虚、气虚证素分布差异有统计学意义 ($P<0.05$)。



注: G1, 轻度毒性; G2, 中度毒性; G3, 重度毒性; G4, 危及生命的毒性; G5, 与毒性相关的死亡。

图 1 59 例恶性肿瘤患者发生免疫相关不良反应类型及例次图

Figure 1 Diagram of the types and frequencies of immune-related adverse reactions in 59 patients with malignant tumors

表 2 两组恶性肿瘤患者肿瘤相关信息比较

Table 2 Comparison of tumor-related information between the two groups of patients with malignant tumors

项目	发生组 (59 例)	未发生组 (118 例)	χ^2 值	P 值
肿瘤家族史/例 (%)	12 (20.3)	29 (24.6)	0.397	0.529
肿瘤转移部位/例 (%)				
淋巴	27 (45.8)	58 (49.2)	0.181	0.670
肺	8 (13.6)	16 (13.6)	0	1.000
骨	7 (11.8)	11 (9.3)	0.278	0.598
肝	4 (6.8)	7 (5.9)	0.048	0.826
肾及肾上腺	3 (5.1)	5 (4.2)	0.065	0.798
其他	10 (16.9)	21 (17.8)	0.020	0.889
既往治疗/例 (%)				
手术治疗	51 (86.4)	97 (82.2)	0.515	0.473
放射治疗	37 (62.7)	67 (56.8)	0.571	0.450
化学治疗	55 (93.2)	104 (88.1)	1.113	0.291
靶向治疗	16 (27.1)	51 (43.2)	6.584	0.010
内分泌治疗	2 (3.4)	2 (1.7)	0.602	0.407
是否联合治疗/例 (%)				
否	42 (71.2)	67 (56.8)	3.451	0.063
联合靶向治疗药物	5 (8.5)	14 (11.9)	0.472	0.492
联合化疗药物	9 (15.2)	22 (18.6)	0.313	0.576
联合化疗和靶向治疗药物	3 (5.1)	15 (12.7)	2.788	0.185
PD-L1 表达情况/例 (%)			0.764	0.021
阳性	16 (23.7)	15 (12.7)		
阴性	4 (11.9)	20 (10.2)		
表达状态未知	39 (64.4)	83 (77.1)		
免疫治疗时间/月, $\bar{x}\pm s$	5.0 $\pm$ 3.4	2.0 $\pm$ 1.9	6.426	<0.001

注: PD-L1, 程序性死亡受体-配体 1。

表3 两组恶性肿瘤患者接受免疫治疗前中医证素分布比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome element distribution between the two groups of patients with malignant tumors before immunotherapy [例 (%)]					
类别	证素	发生组 (59例)	未发生组 (118例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
病位	脾	42 (71.2)	52 (44.1)	11.615	<0.001
	肾	25 (42.4)	28 (23.7)	6.518	0.011
	肺	23 (39.0)	42 (35.6)	0.195	0.659
	肝	14 (23.7)	10 (8.5)	7.809	0.005
	胃	11 (18.6)	19 (16.1)	0.181	0.671
病性	心	9 (15.3)	15 (12.7)	0.217	0.641
	阴虚	31 (52.5)	40 (33.9)	5.691	0.017
	痰	24 (40.7)	56 (47.5)	0.730	0.393
	湿	21 (35.6)	35 (29.7)	0.640	0.424
	气虚	21 (35.6)	25 (21.2)	4.244	0.039
	热	17 (28.8)	31 (26.3)	0.129	0.720
	气滞	13 (22.0)	33 (28.0)	0.720	0.396
	阳亢	10 (16.9)	19 (16.1)	0.021	0.886
	血瘀	9 (15.3)	19 (16.1)	0.021	0.884

3.5 发生组患者irAEs发生前后证素平均累计贡献度比较

表4示, irAEs发生前后病位证素均以脾、肾、肺为主(平均累计贡献度 ≥ 100), 发生前病性证素以阴虚、痰、湿、气虚为主, 发生后病性证素以阴虚、痰、湿、气虚、气滞、热为主。其中与发生前比较, 发生后脾、肺、胃、心、阴虚、气虚、阳亢平均累计贡献度显著升高($P<0.05$)。

3.6 irAEs相关因素的Logistic回归分析结果

3.6.1 单因素回归分析结果 以发生irAEs(否=0, 是=1)为因变量, 以两组有统计学差异的相关因素为自变量, 采用单因素Logistic回归分析。表5

表4 59例发生免疫相关不良反应的恶性肿瘤患者接受免疫治疗前后中医证素平均累计贡献度比较

Table 4 Comparison of the average cumulative contribution of TCM syndrome elements before and after immunotherapy in 59 patients with malignant tumors who developed immune-related adverse events ($\bar{x}\pm s$)						
类别	证素	发生前	发生后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
病位	脾	184.3 $\pm$ 32.1	221.3 $\pm$ 31.7	3.516	0.002	
	肾	155.4 $\pm$ 48.1	183.5 $\pm$ 34.8	1.732	0.100	
	肺	107.4 $\pm$ 39.2	132.7 $\pm$ 32.1	2.160	0.044	
	肝	75.8 $\pm$ 24.5	87.8 $\pm$ 26.6	1.649	0.116	
	胃	53.4 $\pm$ 18.2	74.7 $\pm$ 20.7	4.159	<0.001	
病性	心	50.8 $\pm$ 25.2	67.0 $\pm$ 21.4	2.849	0.010	
	阴虚	195.0 $\pm$ 36.1	241.7 $\pm$ 47.8	3.212	0.005	
	痰	177.4 $\pm$ 37.1	191.0 $\pm$ 42.0	0.917	0.371	
	湿	159.9 $\pm$ 35.5	177.1 $\pm$ 40.7	1.462	0.160	
	气虚	123.9 $\pm$ 34.1	166.4 $\pm$ 27.0	3.919	<0.001	
	热	99.8 $\pm$ 38.4	109.8 $\pm$ 34.1	1.615	0.112	
	气滞	92.8 $\pm$ 40.9	113.2 $\pm$ 35.7	1.489	0.153	
	阳亢	66.4 $\pm$ 20.9	81.1 $\pm$ 18.1	2.276	0.035	
	血瘀	56.0 $\pm$ 21.1	71.6 $\pm$ 22.0	1.920	0.070	

示, 既往接受靶向治疗、免疫治疗时间、PD-L1表达情况、脾证素、肾证素、肝证素、阴虚证素、气虚证素是发生irAEs的危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.6.2 多因素回归分析结果 将上述危险因素纳入多因素回归分析, 结果显示模型HL检验显著性为0.352, 模型拟合度良好。表6示, 免疫治疗时间、脾证素、肾证素、肝证素、阴虚证素、气虚证素为发生irAEs的独立危险因素($P<0.05$)。绘制免疫治疗时间预测irAEs的ROC曲线图, 其AUC为0.769 [95% *CI* (0.689, 0.848)], 属于高区分

表5 177例恶性肿瘤患者发生免疫相关不良反应的单因素Logistic回归分析结果

Table 5 Results of univariate Logistic regression analysis for immune-related adverse events in 177 patients with malignant tumors						
影响因素	<i>B</i>	瓦尔德	<i>P</i> 值	Exp (<i>B</i>)	EXP (<i>B</i>) 的95%置信区间	
					下限	上限
既往靶向治疗	-0.716	4.259	0.039	0.489	0.248	0.965
免疫治疗时间	0.395	32.936	<0.001	1.485	1.297	1.699
PD-L1表达阴性		7.310	0.026			
PD-L1表达阳性	-0.854	2.161	0.142	0.426	0.136	1.329
PD-L1表达状态未知	0.820	4.028	0.045	2.270	1.019	5.055
脾证素	1.143	11.162	0.001	3.136	1.604	6.131
肾证素	1.006	8.426	0.004	2.735	1.387	5.396
肝证素	1.212	7.239	0.007	3.360	1.390	8.124
阴虚证素	0.800	6.059	0.014	2.226	1.177	4.209
气虚证素	0.721	4.165	0.041	2.056	1.029	4.107

注: PD-L1, 程序性死亡受体-配体1。

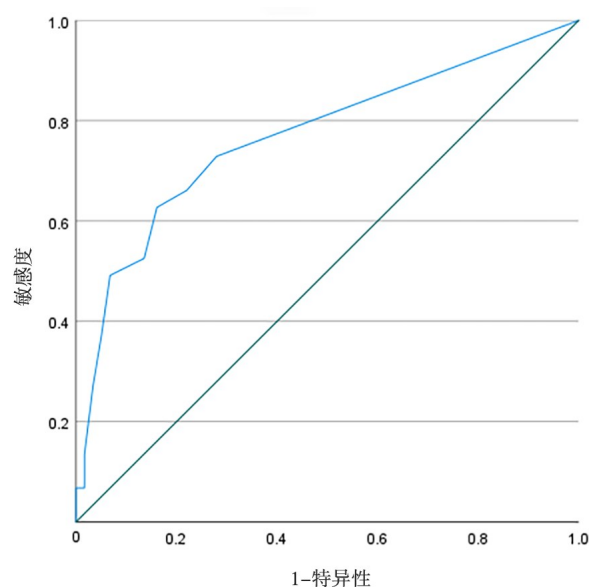
表6 177例恶性肿瘤患者发生免疫相关不良反应的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 6 Results of multivariate Logistic regression analysis for immune-related adverse events in 177 patients with malignant tumors

影响因素	B	瓦尔德	P 值	Exp (B)	EXP (B) 的 95% 置信区间	
					下限	上限
既往靶向治疗	-0.713	2.302	0.129	0.490	0.195	1.231
免疫治疗时间	0.369	20.427	<0.001	1.446	1.232	1.696
PD-L1 表达阴性		2.983	0.225			
PD-L1 表达阳性	1.440	2.981	0.084	4.221	0.823	21.643
PD-L1 表达状态未知	0.910	1.589	0.207	2.484	0.604	10.217
脾证素	1.038	5.189	0.023	2.822	1.156	6.891
肾证素	1.148	5.885	0.015	3.152	1.247	7.968
肝证素	1.334	4.969	0.026	3.796	1.175	12.268
阴虚证素	1.186	7.122	0.008	3.273	1.370	7.818
气虚证素	1.123	5.206	0.023	3.075	1.172	8.072
常量	-4.529	24.596	<0.001	0.011		

注：PD-L1，程序性死亡受体-配体 1。

度，说明模型性能较好，详见图 2。计算免疫治疗时间最大约登指数为 1.466，所对应的免疫治疗时间即诊断界值为 3.5 个月。



注：irAEs，免疫相关不良反应；ROC 曲线，受试者特征曲线。

图2 恶性肿瘤患者免疫治疗时间预测 irAEs 的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of immunotherapy duration for predicting irAEs in patients with malignant tumors

3.6.3 发生不同类型 irAEs 相关因素分析结果 以发生某一类型 irAEs（否=0，是=1）为因变量，免疫治疗时间、脾证素、肾证素、肝证素、阴虚证素为自变量，运用 Logistic 回归分析相关因素对不同类型 irAEs 发生的影响，由于因变量阳性个案需≥总数的 15%，即 $59 \times 15\% = 8.85$ ，因此仅对肝脏毒性、皮肤毒性、胃肠毒性及甲状腺毒性进行分析。

结果显示，肝证素是发生肝脏毒性的相关因素（ $P < 0.001$ ），免疫治疗时间（ $P = 0.048$ ）、脾证素（ $P = 0.041$ ）是发生胃肠毒性的相关因素，其余因素未见相关性，具体见表 7。

3.7 发生组患者发生 irAEs 后糖皮质激素使用情况分析结果

59 例发生组患者中共发生 21 次 G2 及以上 irAEs，其中 15 例在发生 irAEs 后接受糖皮质激素+中药治疗，6 例仅接受糖皮质激素治疗。治疗糖皮质激素类型发作期为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠，维持治疗期为甲泼尼龙片。表 8 示，糖皮质激素+中药治疗的患者较单用糖皮质激素患者用药量少、时间短（ $P < 0.05$ ）。

4 讨论

免疫治疗改变了很多恶性肿瘤的治疗方式，但在免疫治疗发展的同时，其伴随的 irAEs 也应及时干预。尽管 irAEs 大多情况下表现为轻度的不良反应，经对症治疗后能够明显缓解或解除，严重的 irAEs 仍会降低患者生活质量，且可能中断免疫治疗^[20]。因此，免疫治疗同步 irAEs 监测及早期干预确有必要。根据 irAEs 的严重程度，可使用不同强度的糖皮质激素或其他免疫抑制剂进行治疗。但大剂量的糖皮质激素长期应用会导致骨质疏松等不良反应，并对免疫治疗造成负面影响^[21]。有研究^[22]表明，单次给激素剂量峰值越高，无进展生存期越短。另有研究^[23]发现，接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中，约 30%~60% 会出现不同程度的 irAEs，这些 irAEs 可能涉及多个器官系统，包括皮肤、胃肠道、

表7 发生免疫相关不良反应不同类型相关因素的单因素 Logistic 回归分析结果
Table 7 Results of univariate Logistic regression analysis for factors related to different types of irAEs

免疫相关不良 反应类型	影响因素	B	瓦尔德	P值	Exp (B)	EXP (B) 的95%置信区间	
						下限	上限
肝脏毒性	免疫治疗时间	-0.028	0.068	0.794	0.972	0.785	1.203
	脾证素	0.124	0.023	0.880	1.132	0.226	5.671
	肾证素	0.128	0.034	0.854	1.136	0.292	4.427
	肝证素	2.675	11.157	0.001	14.519	3.021	69.779
	阴虚证素	0.247	0.130	0.718	1.280	0.335	4.892
皮肤毒性	免疫治疗时间	-0.007	0.005	0.945	0.993	0.812	1.214
	脾证素	20.495	<0.001	0.998	795 867 014.300	<0.001	*
	肾证素	0.655	0.916	0.339	1.925	0.504	7.356
	肝证素	0.212	0.049	0.825	1.236	0.188	8.130
	阴虚证素	-0.073	0.011	0.915	0.930	0.243	3.552
胃肠毒性	免疫治疗时间	-0.221	3.920	0.048	0.802	0.644	0.998
	脾证素	2.394	4.176	0.041	10.952	1.103	108.777
	肾证素	-0.179	0.067	0.796	0.836	0.215	3.253
	肝证素	-1.848	2.413	0.120	0.157	0.015	1.622
	阴虚证素	0.759	1.084	0.298	2.136	0.512	8.906
甲状腺毒性	免疫治疗时间	0.173	1.737	0.187	1.189	0.919	1.537
	脾证素	-0.614	0.364	0.546	0.541	0.074	3.978
	肾证素	0.801	0.940	0.332	2.229	0.441	11.259
	肝证素	-0.417	0.164	0.686	0.659	0.087	4.971
	阴虚证素	20.593	<0.001	0.998	877 808 000.600	<0.001	*

注：*表示EXP（B）的95%置信区间上限值趋近于无限大。

表8 59例发生免疫相关不良反应的恶性肿瘤患者糖皮质激素使用情况比较
Table 8 Comparison of glucocorticoid use in 59 patients with malignant tumors who developed immune-related adverse events ($\bar{x}\pm s$)

用药情况	糖皮质激素+中药治疗（15例）	糖皮质激素治疗（6例）	t值	P值
发作期激素用量/mg·d ⁻¹	74.7±38.4	112.2±32.9	-1.601	0.127
维持期激素用量/mg·d ⁻¹	10.6±2.4	21.0±2.6	-10.311	<0.001
用药时长/d	41.5±2.8	58.4±3.7	-14.837	<0.001

肝脏和内分泌系统等。irAEs 的发生可能与PD-1 抑制剂的剂量和用药时间有关，早期识别和管理 irAEs 对于维持免疫治疗的持续性和有效性至关重要^[24]。在疾病防治方面，中医“治未病”具有独特优势。证素作为对中医学疾病状态进行诊断和分类的基本要素，能够提取病位、病性等疾病本质属性^[25]。分析肿瘤患者在免疫治疗过程中的证素分布特点和演变趋势，把握 irAEs 病机特征，为接受免疫治疗患者全程中医药个性化、精准辨证施治提供指导。同时，探究发生 irAEs 的独立危险因素以及证素对 irAEs 发生的影响，能够发挥中医诊疗特色提早、精准防治 irAEs，实现中西医结合优势互补。

本研究中 irAEs 总发生率为 19.4%，G3—G5 发生率为 6.8%。一项有关 PD-1/PD-L1 抑制剂随机对照临床试验中 irAEs 报告情况的系统评价指出，临

床研究中位 irAEs 发生率为 28.5%，而 G3—G4 发生率在 2%~23% 之间^[26]。本研究中 irAEs 发生率较低，或与研究对象接受中医治疗相关。另外，本研究还发现免疫治疗时间是 irAEs 发生的可能预测因素，这可能是由于长时间应用 PD-1 抑制剂治疗导致免疫系统持续过度激活，增加了对正常组织的免疫反应，从而引发多器官、多系统的不良反应；从中医学角度分析，这可能与 PD-1 抑制剂所产生“药毒”在体内的持续累积有关。本研究中免疫治疗时间的 irAEs 诊断界值为 3.5 个月，提示应用 PD-1 抑制剂 3 周期以上的患者更应预防 irAEs 的发生。目前，有关 PD-1 抑制剂治疗时间与 irAEs 的关联性研究较少，仍需进一步研究验证。

中医学认为，免疫功能是人体正气的一部分，正气能识别并清除“非己”，使机体趋于阴平阳秘，

具有抗邪作用,与免疫功能概念相近^[27]。而免疫治疗通过药物的偏性消补阴阳,使机体达到阴阳相对动态平衡。PD-1 抑制剂在治疗肿瘤的同时,也会产生药毒,耗伤正气,导致不良反应的发生^[28]。有研究^[29]认为,PD-1 抑制剂中医四气属温,易耗伤阴津。加之接受 PD-1 抑制剂治疗的患者大多处于恶性肿瘤中晚期阶段,经过癌症本身以及放疗、化疗、靶向治疗等多种治疗方式攻伐,患者正气亏损,气血津液耗竭,易邪毒蓄积。温热偏性的药毒作用于素体正虚的肿瘤患者,发生 irAEs 多表现为非感染炎症反应,与中医“阴火”概念相近^[30]。本研究发现,病位证素中脾、肾、肝和病性证素中阴虚、气虚为发生 irAEs 的独立危险因素。在接受免疫治疗的肿瘤患者中,主要表现为气虚发热与阴虚火旺两类。脾气不升,则阳气不能发散,故发热,是气虚发热的主要病机。相火本位于肝肾,是为生理之阴火,相火妄动是为病理之阴火。肝肾阴虚,相火妄动,是阴虚火旺的主要发病机制。基于上述论述,发生 irAEs 责于肿瘤患者素体或中焦脾虚,土薄则火动,或肝肾阴虚,元阳浮越,加之 PD-1 抑制剂温散效力较强^[29],易耗津液、伤正气,药毒克伐伤正,脾失健运,无力运化,导致湿浊停聚,痰、瘀血、癌毒,胶结难祛,阻碍气机,酿生火热毒邪,煎灼阴液,日久伤正,导致 irAEs 的发生。

本研究发现,肝证素是肝毒性的可能预测因素,脾证素是胃肠毒性的可能预测因素。因此在整体组方基础之上,依据不同 irAEs 类型的特异性证素进行药物加减,可减少 irAEs 发生,减轻免疫不良反应。如倾向诊断为肝证素的患者,为防治肝毒性应侧重疏肝解郁、清肝利胆;倾向脾证素的患者,为防治胃肠毒性应侧重健脾益胃、清热利湿。研究结果还发现,接受糖皮质激素联合中药治疗的患者较单用糖皮质激素治疗患者用药量少、时间短,更容易重启免疫治疗,提示在 irAEs 发生早期应用中药治疗对于减轻不良反应确有成效。

综上,在未发生 irAEs 阶段应“未病先防”,接受 ICIs 治疗的患者预防 irAEs 发生,证素表现为脾、肾、肝和阴虚、气虚者需特别加以关注。通过探究证治规律,可以帮助医师制定更加个体化、精准化的治疗方案,在免疫治疗中更有效地管理 irAEs,提高疗效,促进患者的康复和长期健康。本次研究由于研究对象原发肿瘤类型不一,证素结果可能存在一定偏倚。此外,由于样本量较少,未能比对不同类型 irAEs 之间差异,有待今后开展相关研究时

进一步完善。

参考文献

- [1] OBERT C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. Nature Communications, 2020, 11 (1): 3801.
- [2] ZHOU J, LEE S, LAKHANI I, et al. Adverse cardiovascular complications following prescription of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors: a propensity-score matched cohort study with competing risk analysis [J]. Cardiooncology, 2022, 8 (1): 5.
- [3] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4 (12): 1721-1728.
- [4] MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Lancet, 2018, 391 (10124): 933.
- [5] BALAJI A, HSU M, LIN TC, et al. Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9 (1): e001731.
- [6] 周颖, 魏毅, 陈嘉斌, 等. 抑肺饮治疗免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56 (8): 561-563.
- [7] 申文, 彭艳梅, 郑舒月, 等. 止痒平肤液外用治疗免疫相关性皮肤不良反应 2 例及文献回顾 [J]. 中医杂志, 2020, 61 (8): 733-736.
- [8] 鲁星好, 郑佳彬, 薛崇祥, 等. 50 例免疫相关不良反应肿瘤患者中医辨证分型特点的真实世界研究 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (21): 2052-2059.
- [9] RIELY GJ, WOOD DE, ETTINGER DS, et al. Non-small cell lung cancer, version 1. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22 (4): 249-274.
- [10] ABU-RUSTUM NR, YASHAR CM, AREND R, et al. NCCN Guidelines® Insights: cervical cancer, version 1. 2024 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21 (12): 1224-1233.
- [11] ABU-RUSTUM N, YASHAR C, AREND R, et al. Uterine neoplasms, version 1. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21 (2): 181-209.
- [12] AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21 (4): 393-422.

- [13]AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192.
- [14]CAUDELL JJ, GILLISON ML, MAGHAMI E, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1. 2022. [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(3): 224-234.
- [15]BENSON AB, VENOOK AP, AL-HAWARY MM, et al. Colon cancer, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3):329-359.
- [16]BENSON AB, D'ANGELICA MI, ABBOTT DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2. 2021, nccn clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5):541-565.
- [17]中国临床肿瘤学会. 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: 26-150.
- [18]金丕焕, 陈峰. 医用统计方法[M]. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2009: 571.
- [19]朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [20]HWANG SY, HSIEH P, ZHANG W. Steroid-refractory immune checkpoint inhibitor (ICI) hepatitis and ICI rechallenge: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Commun, 2024, 8(10):e0525.
- [21]FAJE AT, LAWRENCE D, FLAHERTY K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma [J]. Cancer, 2018, 124(18): 3706-3714.
- [22]VERHEIJDEN RJ, DE GROOT JS, FABRIEK BO, et al. Corticosteroids for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor efficacy: analysis of six clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(31):3713-3724.
- [23]POSTOW MA, CALLAHAN MK, WOLCHOK JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17):1974-1982.
- [24]WEBER JS, KÄHLER KC, HAUSCHILD A. Management of immune-related adverse events in patients treated with anti-PD-1/PD-L1 therapies[J]. Oncologist, 2016, 21(4):425-434.
- [25]朱文锋. 创立以证素为核心的辨证新体系[J]. 湖南中医药大学学报, 2004, 24(6): 38-39.
- [26]XIE T, ZHANG Z, QI C, et al. The inconsistent and inadequate reporting of immune-related adverse events in PD-1/PD-L1 inhibitors: a systematic review of randomized controlled clinical trials[J]. Oncologist, 2021, 26(12):e2239-e2246.
- [27]史伟伟, 张璐, 武艺铭, 等. 中医正邪理论与肿瘤免疫治疗辩证关系研究[J/OL]. 辽宁中医杂志. (2024-07-13) [2025-04-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240710.0750.006.html>.
- [28]丁樱. 从《黄帝内经》“有故无殒”谈儿童风湿免疫疾病治疗中的药“毒”及“毒”药的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(4):445-449.
- [29]谭炜焱, 金钊, 王倩, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂的中药性能探讨[J]. 新中医, 2020, 52(12):206-208.
- [30]胡镜清, 童宏选, 刘德培. 基于阴火理论的中西医结合免疫调节治疗展望[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 512-516.

Analysis of the Distribution of Traditional Chinese Medicine Syndrome Elements and Influencing Factors in Patients with Immune-Related Adverse Events from Malignant Tumors: A Retrospective Study Based on Propensity Score Matching

WANG Xiyue¹, LU Wenping², ZHUO Zhili²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To analyze the distribution of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome elements in patients with immune-related adverse events (irAEs) associated with malignant tumor immunotherapy and to explore the influencing factors for the occurrence of irAEs. **Methods** Clinical data were retrospectively collected from malignant tumor patients treated with programmed death-1 (PD-1) inhibitors, including demographic information, tumor history, duration of immunotherapy, occurrence of irAEs, types and grades of irAEs (G1-G5), and TCM four-diagnostic information. Patients were divided into irAEs group and the non-irAEs group based on the occurrence of irAEs. Propensity score matching (PSM) at a 1:2 ratio was performed to balance baseline characteristics between groups. Syndrome elements before treatment and cumulative contributions of syndrome elements before and after irAEs onset were evaluated using the "Syndrome Elements Differentiation Scale". Logistic regression analysis was

conducted to identify factors associated with the occurrence of irAEs. The use of glucocorticoids in the irAEs group was also analyzed. **Results** After 1:2 matching, 59 patients were included in the irAEs group and 118 were in the non-irAEs group. No statistically significant differences were found between groups in terms of age, gender, primary tumor site, pathological type, or tumor stage ($P>0.05$). Patients in the non-irAEs group were more likely to have received targeted therapy, while the irAEs group had a longer duration of immunotherapy and a higher rate of positive programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression ($P<0.05$). In total, 72 irAEs events occurred among 59 patients, with an overall incidence rate of 19.4% (59/304) and a grade 3~5 incidence rate of 6.8% (4/59), mainly presenting as cardiotoxicity, nephrotoxicity, and pneumotoxicity. Before immunotherapy, the top three syndrome elements in the irAEs group were spleen (71.2%, 42/59), kidney (42.4%, 25/59), and lung (39.0%, 23/59). For the pathogenic nature elements, *yin* deficiency (52.5%, 31/59), phlegm (40.7%, 24/59), and dampness (35.6%, 21/59) ranked highest. Compared to the non-irAEs group, the distribution of spleen, kidney, liver, *yin* deficiency, and *qi* deficiency elements showed significant differences in the irAEs group ($P<0.05$). After the occurrence of irAEs, the cumulative contributions of spleen, lung, stomach, heart, *yin* deficiency, *qi* deficiency, and *yang* hyperactivity elements increased significantly ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that duration of immunotherapy, spleen syndrome element, kidney syndrome element, liver syndrome element, *yin* deficiency element, and *qi* deficiency element were independent risk factors for irAEs ($P<0.05$ or $P<0.01$). Among the irAEs patients, 15 received glucocorticoid combined with TCM treatment, while 6 received glucocorticoid therapy alone. Patients receiving combined treatment required lower doses and shorter courses of glucocorticoids compared to those treated with glucocorticoids alone ($P<0.05$). **Conclusion** In malignant tumor patients, spleen, kidney, lung, *yin* deficiency, phlegm, dampness, and *qi* deficiency are the predominant syndrome elements before and after the occurrence of irAEs. However, elements such as heat and *qi* stagnation significantly increase after irAEs onset. Duration of immunotherapy, spleen, kidney, liver syndrome elements, *yin* deficiency, and *qi* deficiency are independent risk factors for the development of irAEs.

Keywords malignant tumors; immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; syndrome elements; programmed death-1; glucocorticoids

(收稿日期: 2024-10-21; 修回日期: 2025-04-01)

[编辑: 邓媛]