

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.21.010

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

鲁星妤¹, 郑佳彬², 薛崇祥¹, 张旭¹, 杨萌², 程志强², 李利亚², 姜彦妮², 王超², 崔慧娟²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院

[摘要] **目的** 通过分析真实世界中肿瘤患者发生免疫相关不良反应(irAEs)的临床特征与中医分型,为中医药在irAEs中的临床应用提供参考。**方法** 采取回顾性队列研究,收集采用免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗并发生irAEs的肿瘤患者一般资料、ICIs应用类型、irAEs发生频次、严重程度分级情况、系统毒性等临床特征,并参考《恶性肿瘤中医诊疗指南》中医证型进行统一辨证。比较发生频次 $\geq 15\%$ 的主要中医证型各系统毒性构成比与总体证型构成比的差异,并对各激素使用方法、不同后续ICIs治疗情况之间的证型分布进行比较。**结果** 共纳入 50 例患者,发生 73 次 irAEs。证型组合发生频次从高到低依次为热毒证+痰湿证(34.3%)、气虚证+阴虚证(19.2%)、气虚证+痰湿证(15.1%)。皮肤毒性的辨证分型主要为热毒证+痰湿证($P=0.004$),甲状腺功能减退的辨证分型以气虚证+阴虚证、气虚证+痰湿证为主($P=0.001$),心脏毒性以气虚证+痰湿证为主($P=0.049$),与整体证型分布比较,差异均有统计学意义。使用激素替代治疗的证型与非替代治疗的证型相比差异具有统计学意义,替代治疗以气虚证+阴虚证、气虚证+痰湿证为主($P=0.008$)。不同后续ICIs治疗情况的辨证分型差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** irAEs 中医证型以热毒证+痰湿证表现的湿热相兼为主,同时存在气阴两虚证、气虚痰湿证等情况,可为中医药介入免疫治疗充分发挥辨证论治和个体化治疗优势提供依据与思路。

[关键词] 肿瘤;免疫相关不良反应;中医辨证;免疫检查点抑制剂;程序性细胞死亡蛋白-1;程序性细胞死亡蛋白配体-1

免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors, ICIs)的出现为多种恶性肿瘤的治疗带来了革命性进展,其中程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂和程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂通过恢复肿瘤微环境正常的免疫功能,发挥抑制肿瘤的作用^[1]。随着 PD-1/PD-L1 抑制剂广泛应用于多种恶性肿瘤的一线及后线治疗,免疫相关不良反应(immune-related Adverse Reactions, irAEs)的高发生率也进入临床医生和研究者的视野。PD-1/PD-L1 抑制剂的 irAEs 发生率为 54.0%~76.0%^[2],而 14.0% 的患者发生了至少 1 次 3 级或

更高级别的 irAEs,PD-1 单药治疗的患者 13% 以上会因严重的 irAEs 被迫终止免疫治疗^[3],对于 irAEs 的发生机制、治疗、预后以及免疫治疗再启动仍在探索中。中医药在防治恶性肿瘤放疗、化疗及靶向治疗的毒副反应方面具有优势^[4],目前在免疫治疗毒副反应防治中的应用研究尚不足。因此,本研究对真实世界接受 PD-1/PD-L1 治疗患者的临床特征与 irAEs 中医证型特点进行分析,为中医药防治恶性肿瘤免疫治疗毒副反应提供思路。本研究已通过中日友好医院伦理委员会审批同意(批件号:2021-122-K80)。

1 资料

1.1 诊断标准

依据中国临床肿瘤学会指南工作委员会颁布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021》^[5]

基金项目:国家自然科学基金(81873396);首都卫生发展科研专项(2018-2-4065,2022-2-4065)

✉ 通讯作者:cuihj1963@sina.com,(010)84205733

进行 irAEs 的诊断并评价严重程度。

1.2 纳入标准

1) 病理或临床诊断明确的实体恶性肿瘤; 2) 符合 PD-1/PD-L1 抑制剂临床适应症^[5], 且至少完成 1 个周期 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗; 3) 在治疗期间或治疗结束后发生过至少 1 次 irAEs。

1.3 排除标准

1) 有病原学证据支持可排除或临床评判不良反应与 PD-1/L1 抑制剂无关的患者; 2) 病历资料或随访资料不完整的患者; 3) 在发生不良反应前, 预计生存期 < 3 个月的患者。

2 研究方法

本研究采取回顾性队列研究方法, 于 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 11 月 30 日在中日友好医院中西医结合肿瘤内科、呼吸肺癌中心, 收集发生 irAEs 患者的一般资料 (包括年龄、性别、肿瘤类型与分期、烟酒史、肿瘤家族史、ICIs 应用类型) 及中医辨证分型、irAEs 发生情况、严重程度、多系统毒性 (涉及 1 个以上器官系统的 irAEs^[6]) 等临床特征进行统计, 并动态随访患者 irAEs 的后续治疗。

2.1 中医辨证方法及分析方法

因原病历证型的判定方法及标准不统一, 故提取纳入患者的病历, 根据病历所记录患者发生 irAEs 时的症状体征及舌脉等信息, 经 2 名主治医师及以上职称的中医、中西医结合医师参考《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[7] 不同肿瘤中医证型诊断标准进行中医证型判断。1) 气虚证。主症: 神疲乏力, 少气懒言, 咳喘无力; 舌象: 舌淡胖; 脉象: 脉虚; 次症: 面色淡白或㿠白, 自汗, 纳少, 腹胀, 气短, 夜尿频多, 畏寒肢冷。2) 阴虚证。主症: 五心烦热, 口干咽燥, 干咳少痰; 舌象: 舌红少苔; 脉象: 脉细数; 次症: 痰中带血, 盗汗, 大便干, 小便短少, 声音嘶哑, 失眠。3) 阳虚证。主症: 面色㿠白, 畏寒肢冷, 胃脘隐痛喜温喜按; 舌象: 舌淡苔白; 脉象: 脉沉迟; 次症: 精神萎靡, 口淡不渴, 喜热饮, 小便清长, 大便溏泄, 浮肿, 小便不利。4) 血虚证。主症: 面色无华, 头晕眼花, 爪甲色淡, 胃痛隐隐; 舌象: 舌淡; 脉象: 脉细; 次症: 心悸怔忡, 失眠健忘, 月经闭止或阴道出血色淡量少。5) 痰湿证。主症: 胸脘痞闷, 恶心纳呆, 咳吐痰涎; 舌象: 舌淡苔白腻; 脉象: 脉滑或濡; 次症: 胸闷喘憋, 面浮肢肿, 头晕目眩, 呕吐, 大便溏稀, 皮下隆起局部结块。6) 血瘀证。

主症: 胸部刺痛固定, 肌肤甲错; 舌象: 舌质紫暗或有瘀斑、瘀点; 脉象: 脉涩; 次症: 肢体麻木, 出血, 健忘, 口唇紫暗、爪甲不荣、肌肤甲错, 皮下瘀斑, 腹内包块疼痛不移。7) 热毒证。主症: 口苦身热, 尿赤便结, 咳吐黄痰; 舌象: 舌红或绛, 苔黄而干; 脉象: 脉滑数; 次症: 面红目赤, 便秘, 小便黄, 出血, 疮疡痈肿, 口渴饮冷。8) 气滞证。主症: 脘腹胀满, 痛无定处; 舌象: 舌淡暗; 脉象: 脉弦; 次症: 烦躁易怒, 口苦咽干, 暖气, 胀满闷痛、走窜不定, 少腹包块, 胁痛。

证型的判定和计算方法: 符合主症 2 个, 并见主舌、主脉者, 即可辨为本证; 符合主症 2 个, 次症 1 个, 任何本证舌象或者脉象者, 即可辨为本证; 符合主症 1 个, 次症不少于 2 个, 任何本证舌、脉者, 即可辨为本证。可同时辨证为两种或两种以上证型者, 即为复合证型。根据虚实辨证, 各证型可被分为实证类、虚证类、虚实夹杂证类三大证类。虚证类: 气虚证、阴虚证、阳虚证、血虚证; 实证类: 热毒证、痰湿证、血瘀证、气滞证。虚实夹杂证类至少包括一种实证和一种虚证。对发生频次 ≥ 15% 的证型组合进行分析, 比较各系统毒性构成比与总体证型构成比的差异。

2.2 irAEs 发生情况、糖皮质激素应用及后续 ICIs 治疗情况

统计各系统 irAEs 发生人数、严重程度及发生时间 (自首次应用 ICIs 治疗开始计算), 并对各系统毒性临床症状进行总结, 对后续糖皮质激素应用情况及后续免疫治疗情况进行统计, 对发生频次 ≥ 15% 的不同中医证型使用糖皮质激素的情况及后续免疫治疗情况进行比较。

irAEs 严重程度判定及糖皮质激素使用标准^[5]: G1 级: 轻度, 无症状或轻微, 仅为临床或诊断所见, 无需治疗; 不推荐糖皮质激素; 继续 ICIs 使用。G2 级: 中度, 需要较小、局部或非侵入性治疗, 与年龄相当的工具性日常生活活动受限。局部使用糖皮质激素, 或全身使用糖皮质激素, 口服醋酸泼尼松片 0.5~1.0 mg/(kg·d); 暂停使用 ICIs 使用, 如仅表现为皮肤或内分泌症状, 可继续 ICIs 治疗。G3 级: 严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命, 导致住院或者延长住院时间, 致残, 自理性日常生活活动受限; 全身使用糖皮质激素治疗, 口服醋酸泼尼松片或静脉使用甲基泼尼松 1.0~2.0 mg/(kg·d); 停用 ICIs 治疗, 基于患者的风险/获益比讨论是否恢复 ICIs 治疗。G4 级: 危及

生命,需要紧急治疗;全身使用糖皮质激素治疗,静脉使用甲基泼尼松 1.0~2.0 mg/(kg·d),连续 3 天,若症状缓解逐渐减量至 1.0 mg/(kg·d) 维持,后逐步减量,6 周左右减量至停药;永久停用 ICIs。G5 级:与 irAEs 相关的死亡。甲状腺功能异常和其他内分泌毒性(如糖尿病),不需要糖皮质激素治疗。

2.3 统计学方法

应用 Excel 2019 建立数据库,由两名博士研究生进行数据录入,工作开始前进行系统培训,双录入保证数据质量,录后对比数据以减少录入错误所致误差。运用 SPSS 25.0 进行数据统计,计量资料均不符合正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料用例数、百分比表示,应用 χ^2 检验对计数资料的构成比进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

本研究共纳入患者 50 例,其中男 39 例(78%),女 11 例(22%),中位年龄 61 (54.5, 70.0) 岁。其中肺癌 32 例 (64%)、胃癌 5 例 (10%)、食管癌 3 例 (6%)、结直肠癌与鼻咽癌各 2 例 (4%)、其他 6 例 (12%);肿瘤 TNM 分期^[8] 全部为 III/IV 期,III 期 13 例 (26%),IV 期 37 例 (74%);有吸烟史者 28 例 (56%),饮酒史者 16 例 (32%),肿瘤家族史者 11 例 (22%);14 例 (28%) 患者有放疗史。应用 ICIs 类型中,PD-1 抑制剂应用较多,其中最常用的为帕博利珠单抗 (15 例,30%),PD-L1 抑制剂应用较少,详见表 1。

表 1 50 例 irAEs 肿瘤患者应用 ICIs 类型情况

ICIs 类型	药物	例 (%)
PD-1 抑制剂	帕博利珠单抗	15 (30)
	信迪利单抗	9 (18)
	替雷利珠单抗	9 (18)
	特瑞普利单抗	8 (16)
	纳武利尤单抗	4 (8)
	卡瑞利珠单抗	3 (6)
PD-L1 抑制剂	阿替利珠单抗	1 (2)
	度伐利尤单抗	1 (2)

注:irAEs,免疫相关不良反应;ICIs,免疫检查点抑制剂;PD-1,程序性细胞死亡蛋白-1;PD-L1,程序性细胞死亡蛋白配体-1。

3.2 irAEs 中医辨证分型情况

50 例患者共发生 73 次 irAEs。irAEs 证型复杂,常多证相兼出现。证型组合发生频次从高到低依次

为热毒证+痰湿证 (34.3%)、气虚证+阴虚证 (19.2%)、气虚证+痰湿证 (15.1%),共占证型组合的 68.6%。三证相兼、四证相兼中均包括热毒证、痰湿证、气虚证、阴虚证中的 2 种或以上(详见表 2),且以虚实夹杂证和实证为主(详见表 3)。

表 2 50 例肿瘤患者发生 73 次 irAEs 中医证型组合情况

组合情况	证型	次 (%)
单证	气虚证	1 (1.4)
	阴虚证	1 (1.4)
	热毒证	2 (2.7)
	阳虚证	1 (1.4)
两证相兼	热毒证+痰湿证	25 (34.3)
	气虚证+阴虚证	14 (19.2)
	气虚证+痰湿证	11 (15.1)
	热毒证+气虚证	2 (2.7)
	热毒证+阴虚证	2 (2.7)
	阴虚证+血瘀证	1 (1.4)
	热毒证+痰湿证+气虚证	3 (4.1)
	热毒证+气虚证+阴虚证	5 (6.9)
三证相兼	热毒证+痰湿证+阴虚证	1 (1.4)
	热毒证+痰湿证+血瘀证	1 (1.4)
	热毒证+痰湿证+气虚证+阴虚证	2 (2.7)
	热毒证+气虚证+痰湿证+血瘀证	1 (1.4)
合计		73 (100)

注:irAEs,免疫相关不良反应。

表 3 50 例肿瘤患者发生 73 次 irAEs 虚实证型情况

分型	证型	次 (%)
实证	热毒证	2 (2.7)
	热毒证+痰湿证	25 (34.3)
	热毒证+痰湿证+血瘀证	1 (1.4)
虚证	气虚证	1 (1.4)
	阴虚证	1 (1.4)
	阳虚证	1 (1.4)
	气虚证+阴虚证	14 (19.2)
	气虚证+痰湿证	11 (15.1)
虚实夹杂	热毒证+气虚证	2 (2.7)
	热毒证+阴虚证	2 (2.7)
	阴虚证+血瘀证	1 (1.4)
	热毒证+痰湿证+气虚证	3 (4.1)
	热毒证+气虚证+阴虚证	5 (6.9)
	热毒证+痰湿证+阴虚证	1 (1.4)
	热毒证+痰湿证+气虚证+阴虚证	2 (2.7)
	热毒证+气虚证+痰湿证+血瘀证	1 (1.4)
	热毒证+痰湿证+血瘀证	1 (1.4)
合计		73 (100)

注:irAEs,免疫相关不良反应。

3.3 irAEs 严重程度判定情况

表 4 示,73 次 irAEs 中,G3 级及以上级别 irAEs 发生 16 次 (21.9%),其中 7 次为免疫相关性

肺炎，包括 1 例 G5 级（死亡）。73 次 irAEs 中位发生时间为 88（29，201）天，甲状腺毒性的中位发生时间最短，肺炎的中位发生时间最长。出现的 irAEs 临床表现包括：1）甲状腺毒性。甲状腺功能减退：心动过缓，乏力，怕冷，淡漠，厌食等；甲状腺功能亢进：心动过速，汗出，食欲亢进，便秘增多，肢端震颤等。2）肺炎。呼吸困难，发热，咳嗽，咯痰，或胸痛等。3）皮肤毒性。皮疹，严重瘙痒，水肿，银屑病样和苔藓样皮损，或灼痛、紧绷感等。4）肝毒性。恶心，口苦，烦躁，厌食或黄疸等。5）肾上腺毒性。全身不适，无精打采，乏力，倦怠，怕冷，食欲减退或恶心，体重减轻，头晕或性欲下降等。6）心脏毒性。胸痛，呼吸困难，心律失常，双下肢水肿，心包积液，咯吐粉红色泡沫样痰等。7）肠炎。腹泻，腹痛，大便带血和黏液或发热等。8）肌炎。肌肉酸痛，影响站立、行走，发热。对不同类型 irAEs 症状进行总结，肾上腺毒性、垂体炎、性腺毒性均表现为内分泌腺功能减退，激素水平降低。肺炎可出现不同程度的呼吸困难、咳嗽，或伴发热、咯痰等。皮肤毒性呈现多形性皮损。

21 次甲状腺毒性中 14 次以甲状腺功能减退作为首发症状，中位发生时间为 75（27，194）天，包括 6 次 G1 级和 8 次 G2 级；其他 7 次首先表现为甲状腺功能亢进，发生时间为 45（21，88）天，包括 3 次 G1 级和 4 次 G2 级，其中 6 次后期转为甲状腺功能减退。13 例患者发生涉及 2 种或以上器官的多系统毒性，其中 3 例患者发生 4 次不同类型 irAEs，2 例患者发生 3 次不同类型 irAEs。发生多系统毒性患者的 irAEs 组合类型较多，最常见的组合类型是内分泌毒性和皮肤毒性（3 次），甲状腺功能减退和垂体炎（2 次）。

3.4 不同类型 irAEs 患者常见中医证型分析结果

表 5 示，比较不同类型 irAEs 患者常见中医证型（频次≥15%）分布与总体中医证型分布的差异，结果显示，甲状腺功能减退以气虚证+阴虚证和气虚证+痰湿证为主（ $P=0.001$ ），皮肤毒性以热毒证+痰湿证为主（ $P=0.004$ ），心脏毒性以气虚证+痰湿证为主（ $P=0.049$ ）。其余各类型 irAEs 的中医证型分布与总体比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3.5 irAEs 患者糖皮质激素使用情况

表 6 示，irAEs 患者在治疗过程中使用糖皮质激素 37 次（50.7%），其中 17 次（45.9%）irAEs 辨

表 4 50 例肿瘤患者 73 次 irAEs 发生频次、严重程度分级情况及发生时间

irAEs 类型	频次	irAEs 严重程度/次					irAEs 发生时间/天
		G1	G2	G3	G4	G5	
甲状腺毒性	21	9	12	0	0	0	45(25,180) ^{a)}
肺炎	17	2	8	6	0	1	162(65,274.5) ^{a)}
皮肤毒性	12	8	2	2	0	0	121.5(20,272) ^{a)}
肝毒性	6	0	5	1	0	0	61.5(29,169) ^{a)}
肾上腺毒性	4	0	4	0	0	0	79.5(22,312) ^{a)}
发热	3	1	2	0	0	0	57,70,120 ^{b)}
心脏毒性	3	0	0	3	0	0	44,83,510 ^{b)}
垂体炎	2	1	1	0	0	0	21,533 ^{b)}
肌炎	2	1	0	1	0	0	32,88 ^{b)}
肠炎	1	0	0	1	0	0	21 ^{b)}
性腺毒性	1	0	1	0	0	0	20 ^{b)}
糖尿病	1	0	0	1	0	0	212 ^{b)}
合计	73	22	35	15	0	1	88（29，201）

注：irAEs，免疫相关不良反应。
a) 发生频次>3 次的 irAEs 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示；b) 发生频次≤3 次的 irAEs，将发生时间全部列出。

表 5 50 例不同类型 irAEs 患者常见中医证型（≥15%）分布及与总体中医证型分布比较

irAEs 类型	频次	证型 [次 (%)]			P 值 ^{a)}
		热毒证+ 痰湿证	气虚证+ 阴虚证	气虚证+ 痰湿证	
甲状腺功能亢进	7	3(42.9)	0	0	0.421
甲状腺功能减退	14	0	5(35.7)	5(35.7)	0.001
肺炎	17	9(52.9)	6(35.3)	2(11.8)	0.425
皮肤毒性	12	9(75.0)	0	0	0.004
肝毒性	6	1(16.7)	0	0	1.000
肾上腺毒性	4	0	2(50.0)	1(25.0)	0.117
心脏毒性	3	0	0	2(66.7)	0.049
垂体炎	2	0	1(50.0)	1(50.0)	0.245
肌炎	2	1(50.0)	0	0	1.000
肠炎	1	1(100.0)	0	0	1.000
糖尿病	1	1(100.0)	0	0	1.000
发热	3	0	0	0	-
性腺毒性	1	0	0	0	-
合计	73	25(34.3)	14(19.2)	11(15.1)	-

注：irAEs，免疫相关不良反应；-，不适用。
a) 各 irAE 常见中医证型(≥15%)在与总体中医证型的分布比较。

证为热毒证+痰湿证。对 3 种不同激素使用方法分别进行统计学分析，对各激素使用方法和非该方法之间的证型分布差异进行比较，使用激素替代治疗的辨证分型差异具有统计学意义（ $P=0.008$ ），以气虚证+阴虚证、气虚证+痰湿证为主。是否使用激素的证型分布差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表6 50例肿瘤患者发生73次irAEs后糖皮质激素使用情况及常见中医证型(频次≥15%)比较

糖皮质激素使用情况	irAEs次数	中医证型 [次 (%)]			P值
		热毒证+痰湿证	气虚证+阴虚证	气虚证+痰湿证	
使用激素					
冲击治疗	26	14	3	2	0.295 ^{a)}
替代治疗	6	0	2	2	0.008 ^{b)}
外用	5	3	0	0	1.000 ^{c)}
总计	37	17(45.9)	5(13.5)	4(10.8)	0.095 ^{d)}
未使用激素	36	8(22.2)	9(25.0)	7(19.4)	

注: irAEs, 免疫相关不良反应。

a) 使用冲击疗法与使用其他激素疗法者的证型比较; b) 使用替代疗法与使用其他激素疗法者的证型比较; c) 使用外用疗法与使用其他激素但疗法者证型比较; d) 使用激素与未使用激素者的证型比较。

3.6 irAEs患者后续ICIs治疗情况

5例发生G3级及以上级别irAEs的患者重启免疫治疗, 共6次, 包括肺炎2次、皮肤毒性2次、肠炎1次和心脏毒性1次, 其中肠炎和心脏毒性的患者在重启免疫治疗1或2个周期后死亡(死亡原因排除irAEs相关)。分别对继续免疫治疗和暂停免疫治疗患者、重启免疫治疗和中止免疫治疗患者的证型分布进行比较, 不同后续治疗情况的中医证型差异无统计学意义($P>0.05$)。见表7。

4 讨论

PD-1与其配体PD-L1在肿瘤浸润淋巴细胞中的相互作用是肿瘤免疫逃避的主要机制^[9]。有研究表明, 受PD-1/PD-L1抑制剂影响, 异常活化T细胞和正常组织间自反应T细胞的激活与再激活被认为是irAEs发生的主要因素^[10]。因ICIs非特异性激活肿瘤患者的免疫系统, 故irAEs可发生于任何组织器官。目前irAEs发生时不同人群的中医证型并不明确, 对后续中医辨证用药等缺乏足够的证据支持。

既往研究表明, irAEs的中位发生时间为2~16周, 可发生于开始免疫治疗后几天或治疗结束后1年的任何时间^[11], 与本研究irAEs中位发生时间88

天一致。ICIs通常影响如皮肤、胃肠道、肝脏和呼吸道上皮等屏障组织, 除此之外, 大多数毒性发生在内分泌器官^[10]。相比于细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)等其他ICIs, PD-1抑制剂更容易出现肺炎及甲状腺毒性^[12-14]。皮肤毒性的全级别发生率为13.0%~22.0%, 中位发生时间为3.6周, 常见于多系统毒性^[15]。甲状腺毒性和垂体炎是最主要的免疫相关内分泌毒性, 高级别内分泌毒性发生率很低($\leq 1.0\%$)^[16]。同时, 一项涉及31059例患者、613例致命irAEs的大型系统综述指出, 肺炎(35.0%)是PD-1/PD-L1抑制剂的主要致命毒性^[17]。本研究中发生次数最多的irAEs依次为内分泌毒性、肺炎和皮肤毒性, 其中内分泌毒性以甲状腺毒性为主, 除1例G3级免疫相关性糖尿病外全部为G1/G2级毒性。G3级及以上高级别irAEs中43.8%为免疫相关性肺炎, 并且包括1例G5级死亡事件。参考本研究结果与既往文献数据^[16-17], 两者基本一致, 但本研究的皮肤毒性中位发病时间明显长于既往文献, 这可能与回顾性的研究方法相关, 本研究中的病例包括已完成免疫治疗全程的患者并对其进行随访, 因此治疗后期发生的皮肤毒性可被纳入。

中医学认为恶性肿瘤是在正气虚弱的基础上, 多种致病因素相互作用, 以致脏腑阴阳气血失调, 气滞、痰湿、瘀血、热毒等病理因素搏结日久, 蕴积而成^[18]。《素问·评热病论篇》曰:“邪之所凑, 其气必虚”, 《医宗必读·积聚》云:“积之成者, 正气不足, 而后邪气踞之”, 均指出恶性肿瘤患者的中医辨证以本虚标实为基础。阴阳失衡、正虚邪盛与免疫治疗中免疫逃逸的机制一定程度上存在相关性, 虚证往往伴随机体免疫功能偏低^[19]。而irAEs的发生与机体免疫功能的非特异性激活相关, 此时免疫功能异常活跃, 组织或器官出现爆发性炎症反应^[20]。本研究结果显示, irAEs发生时中医辨证分型常以实证、虚实夹杂证为主。irAEs的发生进一步打破阴阳相互制约, 如不及时干预, 邪毒亢

表7 50例肿瘤患者发生73次irAEs后ICIs治疗情况及常见中医证型(频次≥15%)比较

重启免疫治疗情况		频次	中医证型 [次 (%)]			P 值
			热毒证+痰湿证	气虚证+阴虚证	气虚证+痰湿证	
继续免疫治疗	-	45	13 (28.9)	9 (20.0)	7 (15.6)	0.751 ^{a)}
暂停免疫治疗	重启免疫治疗	6	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0.654 ^{b)}
	中止免疫治疗	22	8 (36.4)	4 (18.2)	4 (18.2)	

注: irAEs, 免疫相关不良反应; -, 表示不适用。

a) 继续免疫治疗与暂停免疫治疗者的证型比较; b) 重启免疫治疗与中止免疫治疗的irAEs证型比较。

盛,耗伤人体正气,因实致虚,各脏腑功能失调,将影响患者的后续治疗及生存期,或直接导致死亡。

本研究辨证分型的结果提示,纳入 irAEs 患者总体以热毒证+痰湿证为主,同时存在气虚证+阴虚证、气虚证+痰湿证等证型组合情况。热毒与痰湿互结,酿为湿热,湿热证以热毒证、痰湿证相兼表现,主要发生于皮肤毒性、肺炎、肠炎等以上皮细胞炎症为主的 irAEs 中。肿瘤患者正虚为本,脾虚则水湿运化失调,肺虚则津液输布失衡,药物进入人体发生相互作用,热毒内生,与痰湿蕴结,化生湿热。湿热泛溢肌肤,行于皮中,可见皮疹、斑丘疹、水肿等多形性皮损,伴严重瘙痒或灼痛;壅于肺卫,故见呼吸困难、咳嗽、咯痰;下迫大肠,传导失司,则见腹泻下利、腹满膨隆;发于肌肉腠理,营卫失和,可见发热、肌肉酸痛等。

但同时存在其他情况,尤其对于甲状腺毒性来说,部分人群甲状腺亢进的表现十分短暂,甚至在临床上并没有观察到甲状腺功能亢进,发现时已经表现为甲状腺功能减退。对于该部分人群,irAEs 辨证可能跳过因实致虚阶段,直接出现气虚证、阴虚证相兼表现的气阴两虚证,气虚证、痰湿证相兼表现的气虚痰湿证等虚证和虚实夹杂证。除此之外,部分免疫相关性肺炎患者,因素体虚弱,病程迁延,气血不断耗伤,也会表现为气阴两虚等证候。中医药治疗 irAEs 的优势在于不仅因病制宜,同时注重因人制宜、因时制宜,对于多数 irAEs 患者来说,清热利湿可作为主要治疗原则,但还需要强调个体化论治的重要性。针对不同人群体质、病程所处阶段和病情严重程度,进行辨证论治个体化治疗,才能更大程度发挥中医药治疗 irAEs 的优势。

依据免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南^[5],早期应用糖皮质激素是现阶段治疗 irAEs 的基础和关键,G2-G4 级 irAEs 均推荐使用局部或全身使用糖皮质激素治疗,如症状进行性加重,则建议快速升级激素强化治疗。以下丘脑-垂体-肾上腺内分泌轴受损为主要表现的 irAEs 通常不可逆^[21],需要小剂量糖皮质激素终身替代治疗,而大部分以严重免疫自反应引起炎症水平上升的 irAEs 则需要糖皮质激素冲击或局部治疗。长期使用糖皮质激素,感染的发生率明显升高^[22],且副作用大,容易发生激素抵抗。本研究中不同糖皮质激素使用方法的证型构成比比较显示,仅激素替代治疗的辨证分型差异具有统计学意义($P=0.008$),以气虚证+

阴虚证、气虚证+痰湿证为主。不同后续 ICIs 治疗情况的辨证分型差异均无统计学意义($P>0.05$)。结合我们的临床观察,目前 irAEs 的干预手段十分有限,中药介入 irAEs 治疗可以使患者更快恢复,并且缩短激素使用时间,更早继续免疫治疗。因此,中医药可能具有降低糖皮质激素的使用剂量、缩短疗程、逆转激素耐药等方面的作用趋势,需要后续进一步的研究证实。

综上,PD-1/PD-L1 抑制剂的 irAEs 发生率高,治疗手段有限,本研究一方面提示热毒证+痰湿证所表现的湿热相兼是 irAEs 最主要的辨证分型,同时存在气阴两虚、气虚痰湿等个体化情况。与此同时,已有学者对中医药在 irAEs 的治疗方面进行了基础探讨,千金苇茎方、三仁汤、二妙丸、葛根芩连汤、龙胆泻肝汤等湿热证经典方剂均发挥了治疗 irAEs、降低炎症反应的作用^[23-25]。另一方面,irAEs 发生时的中医辨证分型及后续变化与免疫治疗转归的联系,中医药与激素治疗的协同作用以及逆转激素耐药的可能,均有待于进一步展开探讨。

本研究以真实世界中接受 ICIs 治疗的患者数据为基础,初步探索 irAEs 辨证分型的特点,但在设计实践中仍存在不足。首先,本研究为回顾性研究,对发生 irAEs 患者的刻下症及舌脉等信息只能从既往病历中提取,因此中医辨证分型可能存在偏倚。其次,本研究为单中心数据,样本量较少,对统计分析造成一定的影响,发生次数较少的 irAEs 无法进行辨证分型的差异性分析。最后,由于纳入病例数有限,本研究未对不同 ICIs 类型所致 irAEs 的辨证分型进行进一步统计分析,将在今后研究中完善。

参考文献

- [1]SANMAMED MF, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization [J]. Cell, 2018, 175(2):313-326.
- [2]XU C, CHEN YP, DU XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ, 2018, 363: k4226. doi:10.1136/bmj.k4226.
- [3]WANG Y, ZHOU S, 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.
- [4]林洪生,张英. 中医药与肿瘤:历史的积淀与五十年的创新发展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(17):1639-1642.

- [5]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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, 2021:27-33.
- [6]SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH AR, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12):1952-1956.
- [7]林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [8]DETERBECK FC, BOFFA DJ, KIM AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [9]MORAD G, HELMINK BA, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2021, 184 (21) : 5309-5337.
- [10]DOUGAN M, LUOMA AM, DOUGAN SK, et al. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2021, 184 (6) : 1575-1588.
- [11]RAMOS-CASALS M, BRAHMER JR, CALLAHAN MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):38.
- [12]ABDEL-RAHMAN O, ELHALAWANI H, FOUAD M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(3): 413-425.
- [13]NAIDOO J, WANG X, WOO KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717.
- [14]KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2377-2385.
- [15]GEISLER AN, PHILLIPS GS, BARRIOS DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83 (5) : 1255-1268.
- [16]SZNOL M, POSTOW MA, DAVIES MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 58: 70-76. doi:10. 1016/j. ctrv. 2017. 06. 002.
- [17]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.
- [18]李要远, 郑红刚, 花宝金. 运用扶正调气法论治肿瘤 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(6):588-591.
- [19]刘清华, 王璐璐. 基于中医正邪学说关系浅析肿瘤免疫治疗的理论探讨 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(1): 8-11.
- [20]WEINMANN SC, PISETSKY DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58 (Suppl 7) : vii59-vii67. doi: 10. 1093/rheumatology/kez308.
- [21]WEBER JS, POSTOW M, LAO CD, et al. Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents [J]. *Oncologist*, 2016, 21 (10): 1230-1240.
- [22]MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [23]史珍, 刘玉霞, 蔡成森, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的中医诊治探索 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(11):120-124.
- [24]王翔宇, 赵旭, 朱学明, 等. 免疫检查点抑制剂所致皮肤免疫相关不良反应的中西医结合治疗 [J]. *医药导报*, 2022, 41(3):323-326.
- [25]吴利, 彭玲, 陈蓉. 葛根芩连汤临床应用及实验研究进展 [J]. *河南中医*, 2021, 41(4):527-531.

Real-world Study on Characteristics of Traditional Chinese Medicine Syndromes of 50 Patients with Immune-related Adverse Events

LU Xingyu¹, ZHENG Jiabin², XUE Chongxiang¹, ZHANG Xu¹, YANG Meng², CHENG Zhiqiang², LI Liya², LOU Yanni², WANG Chao², CUI Huijuan²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT Objective To analyze the clinical characteristics and differentiated traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of the real-world tumor patients who have had immune-related adverse reactions (irAEs), thereby providing ideas for TCM in dealing with irAEs in clinical practice. **Methods** The general data, immune checkpoints inhibitors (ICIs) types, irAEs frequency, severity, systematic toxicity and other clinical characteristics of patients who have been treated by ICIs and have had irAEs were collected in a retrospective cohort design. The TCM syn-

dromes were differentiated by referring to the *Malignant Tumor Diagnosis and Treatment Guideline with Chinese Medicine*. The ratio of each systemic toxicity component and the proportion of overall syndrome types were compared among TCM syndromes with frequency $\geq 15\%$. The syndrome type distribution between different hormone use methods and different subsequent ICIs treatment were compared. **Results** A total of 50 patients were included, with 73 irAEs. Heat-toxin syndrome plus phlegm-damp syndrome had highest frequency (34.3%), followed by *qi* deficiency syndrome plus *yin* deficiency syndrome (19.2%), and *qi* deficiency syndrome plus phlegm-damp syndrome (15.1%). The main type of skin toxicity was heat toxin syndrome plus phlegm-damp syndrome ($P = 0.004$), while that of hypothyroidism and cardiotoxicity were *qi* deficiency syndrome plus *yin* deficiency syndrome and deficiency syndrome plus phlegm-damp syndrome ($P = 0.001$), and *qi* deficiency syndrome plus phlegm-damp syndrome ($P = 0.049$), respectively. These results showed statistical differences when compared to overall syndromes distribution. The syndrome types of hormone replacement therapy was statistically different from those of non-replacement therapy, and *qi* deficiency syndrome plus *yin* deficiency syndrome, *qi* deficiency syndrome plus phlegm-damp syndrome were the main combinations of replacement therapy ($P = 0.008$). There was no statistical difference in syndromes in terms of different follow-up ICIs treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** TCM syndrome of irAEs was mainly heat toxin syndrome plus phlegm-damp syndrome, characterized by damp and heat simultaneously, and *qi* and *yin* deficiency syndrome and *qi* deficiency and phlegm-damp syndrome may also be seen at certain time, giving full play to the advantages of syndrome differentiation and individual treatment of TCM when combining with immunological therapy.

Keywords tumor; immune-related adverse reactions; traditional Chinese medicine syndrome differentiation; immune checkpoints inhibitors; programmed death-1; programmed death ligand-1

(收稿日期: 2022-01-14; 修回日期: 2022-06-24)

[编辑: 焦 爽]

广告

欢迎订阅 2023 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。荣获第五届中国出版政府奖期刊奖, 第二届、第三届、第四届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 30.00 元, 全年 720 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: SM140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

