

◇ 综述 ◇

# 晚期非小细胞肺癌免疫治疗不良反应及其与疗效的相关性

田梦婕 综述 梁新军 审校

(华中科技大学同济医学院附属肿瘤医院,湖北省肿瘤医院腹部肿瘤内科,武汉 430079)

**摘要** 非小细胞肺癌(NSCLC)作为肺癌中占比最高的类型,其晚期患者预后不佳。近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)显示出对该疾病的良好疗效,同时引发了一系列独特的免疫相关不良事件(irAEs)。该文综合探讨了程序性死亡蛋白-1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)抑制剂在治疗NSCLC过程中的多系统irAEs,包括但不限于皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性和胃肠毒性。这些不良反应的发生不仅为临床治疗带来了挑战,也与治疗疗效相关。此外,该文还探讨了预测irAEs风险的生物标志物,如肠道微生物组、血液生物标志物等,旨在为临床提供潜在的风险评估工具。

**关键词** 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应;非小细胞肺癌;疗效;预测指标

**中图分类号** R734.2

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2025)04-0755-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.025

肺癌是中国最常见的恶性肿瘤,其发病率及病死率居高不下<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的组织学类型,晚期NSCLC患者的预后通常较差。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)作为一种革命性的免疫治疗药物,已在临床上广泛使用。常见的免疫检查点包括程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)及其配体程序性死亡蛋白配体-1(programmed death protein ligand-1, PD-L1)以及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)。PD-1和PD-L1抑制剂作为新型的抗肿瘤治疗药物,能够通过阻断PD-1和PD-L1的相互作用,解除免疫抑制,从而刺激T细胞攻击肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。

ICIs改善了患者的生存时间,但不可避免地出现了一些独特的不良反应,称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)<sup>[3]</sup>。本文分析了PD-1/PD-L1抑制剂在治疗NSCLC过程中的多系统irAEs及其与疗效的相关性,同时对预测irAEs风险的生物标志物进行探讨,以期为临床提供潜在

的风险评估工具。

## 1 NSCLC PD-1/PD-L1 抑制剂治疗相关 irAEs

irAEs可以发生在全身任何一处器官,其中大多数症状轻微且可耐受,但也存在严重甚至导致死亡的情况。常见的irAEs包括疲劳、疼痛、失眠、食欲下降、皮疹、瘙痒、垂体功能异常、甲状腺功能减退、腹泻、结肠炎、呼吸困难、肝功能受损等,在此简要介绍与NSCLC相关的irAEs。

**1.1 皮肤毒性** 在NSCLC相关irAEs中,皮肤毒性较常见。Nikolaou et al<sup>[4]</sup>的研究显示,接受免疫治疗的NSCLC患者常见的皮肤不良反应包括银屑病、湿疹、瘙痒和斑疹等。因此,皮肤毒性的临床表现具有形式多样且情况复杂的特点。

ICIs可能会导致机体免疫活性非特异性增强,包括增加细胞毒性和扩大免疫靶点,从而引起过度激活的免疫反应,激活的免疫细胞在攻击肿瘤细胞时,也可能杀伤正常组织细胞,造成自身免疫性炎症反应,从而导致皮肤毒性的发生<sup>[5]</sup>。轻度的皮肤irAEs通常不需要中断治疗,而中度和重度反应可能需要暂时停药,危重型反应如大疱性皮炎、中毒性表皮坏死松解症,则需要永久停药并给予激素治疗<sup>[6]</sup>。常见的治疗药物包括糖皮质激素及全身止痒剂。

**1.2 心脏毒性** 心脏不良反应是严重且致命的免疫相关不良反应,包括心肌病变(如心肌炎、扩张型

2024-12-26 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81772499);武汉市科技局知识创新专项项目(编号:2023020201010174)

作者简介:田梦婕,女,硕士研究生;

梁新军,男,博士,主任医师,硕士生导师,通信作者, E-mail: doctorlxj@163.com

心肌病)、心包炎、心包积液、心律失常等,其中,心肌炎最常见且致死率最高<sup>[7]</sup>。对于确诊为心肌炎的患者,应立即停止免疫抑制剂治疗,并使用大剂量糖皮质激素治疗,若情况严重,应请心血管内科会诊,进行心电图、心肌酶检测、超声心动图等检查,激素治疗未见明显改善时,可考虑使用英夫利昔单抗或免疫球蛋白治疗<sup>[8]</sup>,但是英夫利昔单抗可能加重心力衰竭,因此,中重度心力衰竭患者禁用。此外,患者在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间,临床医师可定期进行心电图、心肌酶检测等检查,以避免严重心脏不良反应的发生。

**1.3 内分泌毒性** 内分泌系统也是 irAEs 常见的受累系统,免疫相关内分泌毒性包括甲状腺功能异常、垂体炎、糖尿病、原发性肾上腺功能减退等。甲状腺功能异常是 PD-1/PD-L1 抑制剂诱导的最常见的内分泌相关 irAEs,其中包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺炎、甲状腺毒症等,其临床表现各不相同<sup>[8]</sup>。

在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中,甲状腺功能异常较早发生,且临床症状较轻。一般情况下,患者不需要中断 ICIs 治疗,但在治疗期间及结束后应定期复查甲状腺功能,根据甲状腺功能监测情况决定是否需要停止 ICIs 治疗,以及进行甲状腺激素替代治疗或甲状腺激素抑制治疗<sup>[9]</sup>,当发生严重毒性反应并危及生命时,临床医师应立即干预。

垂体炎常见的临床症状包括头痛和乏力。根据指南建议,垂体炎患者需要暂停 ICIs 治疗直到急性症状缓解,酌情使用糖皮质激素,并根据临床指征决定是否给予相应激素治疗<sup>[8]</sup>。

此外,NSCLC 免疫相关内分泌毒性中糖尿病和原发性肾上腺皮质功能减退较少见,临床医师应密切观察患者情况,及时进行对症处理,以实现早期干预。

**1.4 肝脏毒性** 免疫相关肝脏毒性一般在免疫治疗后 8 ~ 12 周出现,最常见的是免疫相关性肝炎<sup>[10]</sup>,其主要表现为谷丙转氨酶或谷草转氨酶升高,可能伴随胆红素升高,临床表现通常无特异性。免疫相关性肝炎可能出现的临床症状包括疲乏、食欲下降、恶心呕吐等,胆红素升高时可出现黄疸和尿色变深。

由于 PD-1/PD-L1 抑制剂可激活 T 细胞应答,T 细胞在攻击肿瘤细胞的同时可能损伤肝脏,导致免疫相关性肝损伤。治疗上,首要措施是减少或停止

使用引起肝损伤的药物,并根据肝脏毒性反应的严重程度决定是否暂停或永久停用免疫治疗,同时,应以糖皮质激素为主的药物进行治疗,必要时使用护肝药物辅助治疗<sup>[8]</sup>。

**1.5 胃肠毒性** 胃肠毒性可表现为腹泻、结肠炎、急性胰腺炎、恶心、呕吐、食欲下降等,其中最常见的是腹泻和结肠炎<sup>[9]</sup>。腹泻主要表现为水样便,可伴有腹痛和便血,结肠炎除上述症状外,还可能出现恶心和发热等表现<sup>[8]</sup>。

由于 PD-1 依赖于 PD-L1/PD-L2 的表达来调节 T 细胞活化,当该机制被 PD-1/PD-L1 抑制剂阻断时,炎症通路被激活,导致 T 细胞过度激活肠道免疫,从而引发胃肠毒性<sup>[11]</sup>。在治疗上,对于症状较轻的腹泻患者,可继续免疫治疗,但需排除感染,并在必要时给予补液和洛哌丁胺等对症治疗。对于结肠炎患者,应暂停免疫治疗,并建议进行结肠镜检查、血常规检测、肝肾功能评估、电解质检测等。临床医师在对症治疗的同时,需根据临床症状的严重程度决定是否永久停用免疫治疗,并考虑使用糖皮质激素等药物治疗<sup>[8]</sup>。

**1.6 肺毒性** 肺毒性是常见且可能致命的严重不良事件,主要表现为免疫相关性肺炎。肺炎症状包括呼吸困难、持续咳嗽、疲劳、胸痛、发热和缺氧等,其中,缺氧严重者可能导致呼吸衰竭<sup>[12]</sup>。

Spagnolo et al<sup>[13]</sup>认为 ICIs 诱发的肺炎可能与免疫过度激活有关。指南<sup>[9]</sup>建议对肺炎患者进行全面的临床检查,以排除感染性肺炎、肿瘤进展、肺栓塞、心力衰竭等其他病因。对于有症状的 ICIs 相关性肺炎患者,糖皮质激素可作为首选治疗,若临床症状无改善,可考虑静脉滴注英夫利昔单抗或静脉注射免疫球蛋白<sup>[8]</sup>。

**1.7 少见 irAEs** 少见的 irAEs 包括葡萄膜炎、溃疡性结膜炎、视神经水肿、脑炎、周围神经病变、贫血、血小板减少、急性肾损伤等。神经毒性较为罕见,可累及中枢和外周神经系统,表现从非特异性症状(如疲劳、头痛、感觉异常等)到临床综合征(如重症肌无力、脑膜炎)不等<sup>[14]</sup>。对于发生神经系统 irAEs 的患者,应及时暂停 ICIs 治疗,给予糖皮质激素治疗,并咨询神经内科医师<sup>[8]</sup>。

PD-1/PD-L1 抑制剂导致的血液系统不良反应包括再生障碍性贫血、免疫性血小板减少症、白细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血和获得性血友病等<sup>[15]</sup>。目前针对免疫相关血液毒性的治疗方案包括停止免疫抑制剂治疗、全身使用糖皮质激素、丙种

球蛋白治疗、输成分血及使用二线免疫抑制剂等<sup>[9]</sup>。

PD-1/PD-L1 抑制剂相关肾脏毒性的临床症状可表现为白细胞增多、蛋白尿、血肌酐升高、水肿、高血压、尿频、少尿或无尿等<sup>[16]</sup>。对于严重肾损伤,应暂停或永久停止 PD-1/PD-L1 抑制剂的使用,可给予糖皮质激素和其他免疫抑制剂治疗,必要时应进行血液透析<sup>[8]</sup>。

## 2 irAEs 与 NSCLC 免疫治疗疗效的相关性及预测指标

### 2.1 irAEs 与 NSCLC 免疫治疗疗效

越来越多的研究表明,irAEs 的发生与免疫抑制剂治疗疗效密切相关。目前,irAEs 与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 疗效的相关性及其机制仍处于探索阶段。有证据<sup>[17]</sup>表明,irAEs 可能是由肿瘤和正常组织共同的抗原触发的,活化的 T 细胞会攻击这两类组织,从而引发免疫反应和毒性效应。一项纳入 623 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的 NSCLC 患者的多中心队列研究<sup>[18]</sup>表明,多系统 irAEs 与 NSCLC 患者免疫抑制剂治疗后生存期的改善相关。最近,一项回顾性队列研究<sup>[19]</sup>表明,多个 irAEs 的发生与更好的治疗效果相关。同样,有证据<sup>[20]</sup>表明 PD-1 抑制剂诱导的甲状腺毒性反应对 NSCLC 患者的生存有积极影响,可能是抗肿瘤免疫反应有效的预测指标。一项前瞻性研究<sup>[21]</sup>表明了垂体毒性反应与 NSCLC 患者的总生存期延长相关。Tang et al<sup>[22]</sup>的一项队列研究结果表明,皮肤毒性反应的发生与 ICI 的治疗应答和患者生存期密切相关。此外,细胞因子和 irAEs 的相关性也得到了关注,研究<sup>[23]</sup>表明,在 204 例接受免疫抑制剂治疗的转移性 NSCLC 患者的基线样本中,较高水平的 IL-1 $\beta$  是 irAEs 的独立危险因素。

因此,irAEs 的发生不仅反映了患者对免疫治疗的生物学反应,还可能直接影响治疗效果。例如,甲状腺功能障碍和垂体功能障碍的发生与患者的生存期改善相关,这表明免疫系统的高度活跃可能有助于抑制肿瘤生长,从而为理解免疫治疗的复杂性提供了新的视角。同时,严重的 irAEs 也带来了临床医师对治疗监测和患者管理策略的需求,随着各种新兴技术的发展,未来临床医师可以从免疫微环境调控、个体化剂量调整、联合疗法、微生物组调节以及预防性治疗和数字健康工具的应用等方面进一步探讨 irAEs 的具体生物机制和治疗相关性,以便更

好地预防和处理 irAEs,进而优化患者的治疗方案。

### 2.2 预测指标

由于大多数 irAEs 可以通过治疗得到缓解,因此,及时识别高风险患者至关重要。预测指标的应用有助于对患者的风险进行分层,并促进早期发现和治疗。

近年来,肠道微生物组在抗肿瘤治疗中的作用日益受到关注,研究<sup>[24-25]</sup>表明,肠道微生物组与不同 irAEs 的发生及其严重程度有关,且其代谢物和代谢途径可能影响 ICIs 的疗效与毒性<sup>[26]</sup>。研究<sup>[27]</sup>表明,某些细菌菌株的丰度变化可能会影响 irAEs 的发生,例如,嗜黏蛋白阿克曼菌丰度增加与免疫性肺炎的发生减少有关。同时,Hu et al<sup>[25]</sup>利用机器学习的方法来识别肠道微生物组,以预测 irAEs 的发生。此外,有研究<sup>[26]</sup>表明,在接受 ICIs 治疗的患者中检测到微生物抗体水平升高,这可能导致免疫细胞的募集和激活,从而使肠道微生物组通过交叉反应性改变免疫功能。因此,肠道微生物组的调节(如口服益生菌补剂,调整抗生素治疗等),可能有助于提高免疫疗法的疗效。总之,肠道微生物组不仅与 irAEs 密切相关,也可影响免疫治疗疗效,为优化抗肿瘤治疗带来了新的希望。

免疫调节细胞因子和全身炎症标志物在癌症的发生、发展以及对免疫治疗的反应中起着重要作用。越来越多的证据表明血液生物标志物和细胞因子与 irAEs 的发展密切相关,例如,细胞因子靶向疗法已被临床应用于抑制严重的 irAEs<sup>[28]</sup>,血液生物标志物如中性粒细胞与淋巴细胞的比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR),已被证实是晚期 NSCLC 患者 irAEs 发展的标志物,具有潜在的预测作用<sup>[29]</sup>。来自外周血样本的某些常规检查结果,例如 NLR、血小板与淋巴细胞比值等,不仅是全身炎症的指标,还与炎症递质密切相关。研究<sup>[30]</sup>表明,接受免疫治疗后 NLR 较高的患者更容易发生 irAEs,这可能是因为 NLR 反映了肿瘤炎症反应和抗肿瘤免疫之间的平衡,中性粒细胞广泛浸润肿瘤微环境,其过度增加可导致多种促肿瘤物质的分泌,从而促进肿瘤微环境的形成并增强免疫反应。此外,与炎症递质相比,外周血变量更易获得且不会增加患者的检查成本,因而在临床实践中具有广泛的应用前景。

同时,部分研究对于甲状腺 irAEs、免疫性肺炎、风湿相关不良反应、免疫相关腹泻和结肠炎进行了探索。证据<sup>[31]</sup>表明,基线抗甲状腺自身抗体阳性、既往甲状腺疾病史和甲状腺疾病家族史是甲状腺 irAEs 发生的独立预测指标,既往放疗史、基线白细

胞计数和基线绝对淋巴细胞计数则是免疫性肺炎发生的独立危险因素<sup>[32]</sup>。而 ICIs 治疗前类风湿因子阳性与风湿性 irAEs 的发生显著相关<sup>[33]</sup>。PD-L1 表达可作为晚期 NSCLC 患者免疫治疗相关腹泻和结肠炎的预测指标,并且与更长的无进展生存期和总生存期相关<sup>[34]</sup>。

目前,上述预测指标普遍存在证据不充分和缺乏大规模临床数据验证等问题,因此,临床应用的预测指标仍需进一步探索,未来,研究人员可在多组学分析与大数据整合、机器学习和人工智能的应用等方面展开更深入的研究,以帮助临床医师及早识别 irAEs,从而提升患者的生存质量。

### 3 总结与展望

NSCLC 的免疫治疗是近几年的研究热点,伴随着各类 PD-1/PD-L1 抑制剂的上市,免疫治疗导致的各系统不良反应也陆续出现,并与患者免疫治疗的疗效存在相关性。由于 irAEs 大多是可逆的,临床医师可在免疫治疗前了解患者是否存在免疫性疾病的既往史和家族史,并进行全面的体格检查,同时完善实验室检查和影像学检查,以帮助患者预防及评估治疗过程中可能出现的 irAEs。近年来,越来越多的研究探索了 irAEs 发生的相关预测指标,但 irAEs 的发生机制仍未完全明确,预测指标也需进一步探索。未来需要更多相关研究,以期为 irAEs 的预防和诊疗提供指导,使患者能更好地从免疫治疗中获益。

### 参考文献

- Qi J, Li M, Wang L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005 – 20: an analysis of national mortality surveillance data [J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e943 – 55. doi:10.1016/S2468 – 2667(23)00211 – 6.
- Ramos-Casals M, Brahmer J R, Callahan M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38. doi:10.1038/s41572 – 020 – 0160 – 6.
- Dougan M, Luoma A M, Dougan S K, et al. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1575 – 88. doi:10.1016/j.cell.2021.02.011.
- Nikolaou V A, Apalla Z, Carrera C, et al. Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for Cancer Patients [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(6): 962 – 9. doi:10.1111/bjd.21781.
- Cao T, Zhou X, Wu X, et al. Cutaneous immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: from underlying immunological mechanisms to multi-omics prediction [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1207544. doi:10.3389/fimmu.2023.1207544.
- Nadelmann E R, Yeh J E, Chen S T. Management of cutaneous immune-related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1): 130 – 8. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4318.
- Śławiński G, Wrona A, Dałbrowska-Kugacka A, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7195. doi:10.3390/ijms21197195.
- Schneider B J, Naidoo J, Santomasso B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073 – 126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217 – 38. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- Cohen J V, Dougan M, Zubiri L, et al. Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(2): 426 – 37. doi:10.1038/s41379 – 020 – 00653 – 1.
- Tang L, Wang J, Lin N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 800879. doi:10.3389/fimmu.2021.800879.
- Zhang Q, Tang L, Zhou Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: current understanding in characteristics, diagnosis, and management [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663986. doi:10.3389/fimmu.2021.663986.
- Spagnolo P, Chaudhuri N, Bernardinello N, et al. Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(5): 391 – 8. doi:10.1097/MCP.0000000000000895.
- Guidon A C, Burton L B, Chwalisz B K, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002890. doi:10.1136/jitc – 2021 – 002890.
- Kramer R, Zaremba A, Moreira A, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 170 – 81. doi:10.1016/j.ejca.2021.01.013.
- Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: immuNoTox study [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 29 – 39. doi:10.1016/j.ejca.2021.01.005.
- Ono K, Ono H, Toi Y, et al. Association of immune-related pneumonitis with clinical benefit of anti-programmed cell death-1 monotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*

- Med, 2021, 10(14): 4796–804. doi:10.1002/cam4.4045.
- [18] Shankar B, Zhang J, Naqash A R, 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): 1952–6. doi:10.1001/jamaoncol.2020.5012.
- [19] Olsson Ladjevardi C, Koliadi A, Rydén V, et al. Multiple immune-related adverse events secondary to checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced cancer; association with treatment effectiveness [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1399171. doi:10.3389/fonc.2024.1399171.
- [20] Luo J, Martucci V L, Quandt Z, et al. Immunotherapy-mediated thyroid dysfunction: genetic risk and impact on outcomes with PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(18): 5131–40. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0921.
- [21] Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma; a prospective study [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000779. doi:10.1136/jitc-2020-000779.
- [22] Tang K, Seo J, Tiu B C, et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(2): 189–93. doi:10.1001/jamadermatol.2021.5476.
- [23] Schindler H, Lusky F, Daniello L, et al. Serum cytokines predict efficacy and toxicity, but are not useful for disease monitoring in lung cancer treated with PD-(L)1 inhibitors [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1010660. doi:10.3389/fonc.2022.1010660.
- [24] Wang Y, Jenq R R, Wargo J A, et al. Microbiome influencers of checkpoint blockade-associated toxicity [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(3): e20220948. doi:10.1084/jem.20220948.
- [25] Hu M, Lin X, Sun T, et al. Gut microbiome for predicting immune checkpoint blockade-associated adverse events [J]. *Genome Med*, 2024, 16(1): 16. doi:10.1186/s13073-024-01285-9.
- [26] Dora D, Bokhari S M Z, Aloss K, et al. Implication of the gut microbiome and microbial-derived metabolites in immune-related adverse events: emergence of novel biomarkers for cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2769. doi:10.3390/ijms24032769.
- [27] Cascone T, William W N Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 504–14. doi:10.1038/s41591-020-01224-2.
- [28] Kang J H, Bluestone J A, Young A. Predicting and preventing immune checkpoint inhibitor toxicity: targeting cytokines [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(4): 293–311. doi:10.1016/j.it.2021.02.006.
- [29] Peng L, Wang Y, Liu F, et al. Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1813–22. doi:10.1007/s00262-020-02585-w.
- [30] Wang J, Ma Y, Lin H, et al. Predictive biomarkers for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors [J]. *BMC Immunol*, 2024, 25(1): 8. doi:10.1186/s12865-024-00599-y.
- [31] Ruggeri R M, Spagnolo C C, Alibrandi A, et al. Predictors of thyroid adverse events during cancer immunotherapy: a real-life experience at a single center [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(11): 2399–409. doi:10.1007/s40618-023-02096-2.
- [32] Zhang Y, Zhang L, Cao S, et al. A nomogram model for predicting the risk of checkpoint inhibitor-related pneumonitis for patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(15): 15998–6010. doi:10.1002/cam4.6244.
- [33] Mathias K, Rouhani S, Olson D, et al. Association between rheumatic autoantibodies and immune-related adverse events [J]. *Oncologist*, 2023, 28(5): 440–8. doi:10.1093/oncolo/oyac252.
- [34] Bonanno L, Lorenzi M, Massa D, et al. Immune-related diarrhea and colitis in non-small cell lung cancers: impact of multidisciplinary management in a real-world setting [J]. *Oncologist*, 2024, 29(1): e118–30. doi:10.1093/oncolo/oyad238.

## Adverse effects of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer and their correlation with efficacy

Tian Mengjie, Liang Xinjun

(Dept of Abdominal Oncology, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079)

**Abstract** Non-small cell lung cancer (NSCLC), the most prevalent type of lung cancer, has a poor prognosis in patients with advanced disease. In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have demonstrated promising efficacy in this disease, while bringing a unique set of immune-related adverse events (irAEs). This article comprehensively explores the multi-systemic irAEs of programmed death protein-1 (PD-1)/programmed death protein ligand-1 (PD-L1) inhibitors in the treatment of NSCLC, including but not limited to dermatotoxicity, endocrine

网络出版时间： 网络出版地址：

# 以秀丽线虫为模型探究 中药提取物对阿尔茨海默病的研究进展

裴雨晴<sup>1</sup>, 徐纯钰<sup>1</sup>, 邵歆迪<sup>1</sup>, 朱煜洁<sup>1</sup>, 周思玥<sup>1</sup>, 郑执一<sup>1</sup>, 成飞<sup>1</sup>, 施萱<sup>1</sup>, 陈章悦<sup>2</sup> 综述 李华玲<sup>1,3</sup> 审校<sup>(1)</sup>扬州大学医学院生物化学教研室, <sup>(2)</sup>扬州大学电气与能源动力工程学院,<sup>(3)</sup>江苏省中西医结合老年病防治重点实验室, 扬州 225001)

**摘要** 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经退行性疾病。现已发现AD与遗传、心脑血管、tau蛋白过度磷酸化等多种致病因素有关,但仍未有明确的结论说明其发病机制。本文就秀丽线虫模型对AD病理机制的研究以及中药提取物对AD的治疗作用的研究进展进行综述,为深入研究中药提取物对AD的缓解作用提供依据。

**关键词** 阿尔茨海默病;常用模型;秀丽线虫转基因株系;中药提取物;研究进展

**中图分类号** R 285

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2025)04-0760-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.026

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆最常见的一种类型,是一种起病隐匿的进行性发展的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。病理学特征是 $\beta$ -淀粉样物质(amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )在神经细胞外的沉积形成大量老年斑,以及过度磷酸化的tau蛋白在神经细胞内聚集形成神经原纤维缠结并伴有神经元的损伤<sup>[2]</sup>。AD的病因复杂,经研究<sup>[3]</sup>表明,该病可能与多种因素有关,如遗传因素、tau蛋白过度磷酸化、线粒体功能障碍等。目前,中国正面临人口老龄化问题,而AD的多发群体为老年人,因此,寻找有效治疗AD的方法具有十分重要的现实意义。研究<sup>[4]</sup>表明中药的多种提取物对AD有一定的缓解作用,可以为研制治疗AD的药物提供新的思路。

## 1 AD常用模型

近年来,SD大鼠模型在AD研究中的应用日益广泛。通过基因编辑技术CRISPR-Cas9将人源化且携带人类家族突变的app基因敲入SD大鼠体内,构建出能较为全面地模拟人类AD病理特征的SD大鼠模型<sup>[5]</sup>。但构建能够全面模拟人类AD病理特征的SD大鼠模型需要较长的时间,包括基因编辑、筛选、繁殖和验证等多个步骤。即使在相同的基因编辑条件下,不同SD大鼠之间也可能存在个体差异,这可能会影响实验结果的准确性和可靠性<sup>[6]</sup>。

快速老化小鼠(senescence accelerate mouse, SAM)是由AKR/J系小鼠筛选近交培养而成,分9个亚系。其中SAMP8是一种广泛认可的衰老模型,表现出与AD相关的认知功能损害和神经系统退化的特征<sup>[7]</sup>。但其生命周期短、价格偏高、涉及机制复杂,不适合长期研究,该模型出现的神经病理学改变不仅限于AD的表现,还可能涉及其他类型的神

2024-12-24 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81671056)

作者简介:裴雨晴,女,本科生;

李华玲,女,副教授,硕士生导师,通信作者,E-mail:hlli@

yzu.edu.cn

toxicity, hepatic toxicity and gastrointestinal toxicity. The occurrence of these adverse reactions not only poses a challenge for clinical treatment, but also correlates with treatment efficacy. In addition, the paper discusses biomarkers for predicting the risk of irAEs, such as gut microbiota, blood biomarkers, etc., with the aim of providing a potential risk assessment tool for the clinic.

**Key words** immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse reactions; non-small cell lung cancer; efficacy; predictive metrics

**Fund programs** National Natural Sciences Foundation of China (No. 81772499); The Special Program of Knowledge Innovation of Wuhan Science and Technology Bureau (No. 2023020201010174)

**Corresponding author** Liang Xinjun, E-mail: doctorlxj@163.com