

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌并发免疫相关不良反应预测模型的构建与验证[△]

谢红妹*, 周 俭#, 陈惠东, 苏 坤 (宿迁市中医院肿瘤内科, 江苏 宿迁 223800)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1449-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.008



摘要 目的:分析程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)抑制剂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)过程中并发免疫相关不良反应的影响因素,并构建预测模型。方法:回顾性分析2021年1月至2023年10月该院收治的NSCLC患者280例,按照7:3的比例随机分为建模集(196例)和验证集(84例),另根据治疗过程中是否并发免疫相关不良反应将建模组患者分为并发组和未并发组。采用多因素Logistic回归分析NSCLC患者并发免疫相关不良反应的影响因素,通过R软件建立列线图预测模型。采用Bootstrap法对模型进行内部验证,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策性曲线(DCA),分别评估模型的预测效能、校准度和临床净收益。结果:接受抑制剂治疗的NSCLC患者并发免疫相关不良反应的发生率为32.50%(91/280);并发组患者年龄 ≥ 65 岁、吸烟史和PD-L1低表达的占比,白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)高于未并发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。进一步Logistic回归分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁,吸烟史,PD-L1低表达,IL-6、TNF- α 、NLR和PLR升高均为NSCLC患者并发免疫相关不良反应的危险因素($P < 0.05$);建模集和验证集预测的曲线下面积分别为0.863、0.851;建模集和验证集的Hosmer-Lemeshow检验结果 P 均 > 0.05 ,拟合度良好;DCA结果显示,建模集和验证集列线图模型具有良好的临床净收益。结论:本研究确定了PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC患者并发免疫相关不良反应的影响因素,据此构建的预测模型有助于临床识别高风险患者,以提前干预,减少不良反应的发生。

关键词 程序性死亡受体1;程序性死亡受体配体1;非小细胞肺癌;免疫相关不良反应

Construction and Validation of Predictive Model of Immune-Related Adverse Drug Reactions in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with PD-1/PD-L1 Inhibitors[△]

XIE Hongmei, ZHOU Jian, CHEN Huidong, SU Kun (Dept. of Oncology, Suqian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Suqian 223800, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the influencing factors of immune-related adverse drug reactions in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed death receptor 1 (PD-1)/programmed death receptor ligand 1 (PD-L1) inhibitors, and to construct the predictive model. **METHODS:** A total of 280 patients with NSCLC admitted into the hospital from Jan. 2021 to Oct. 2023 were retrospectively analyzed, which were randomly divided into the modeling set (196 cases) and validation set (84 cases) according to a ratio of 7:3, and the patients in the modeling group were divided into complicating group and non-complicating group according to whether there were complicated with immune-related adverse drug reactions during treatment. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of immune-related adverse drug reactions in NSCLC patients, and R software was used to construct the prediction model. Bootstrap method was adopted to conduct internal validation on the model, the receiver operating characteristic curve (ROC), calibration curve and decision curve (DCA) were drawn to evaluate the predictive efficacy, calibration degree and clinical net benefit of the model respectively. **RESULTS:** The incidence of immune-related adverse drug reactions in NSCLC patients treated with inhibitors was 32.50% (91/280); the proportion of patients age ≥ 65 years old, with smoking history and low expression of PD-L1, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) of the complicating group were higher than those of the non-complicating group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Results of further Logistic regression analysis showed that age ≥ 65 years old, smoking history, low expression of PD-L1, elevated IL-6, TNF- α , NLR and PLR were risk factors for immune-related adverse drug reactions in NSCLC patients ($P < 0.05$); the areas under the predictive curve of the modeling set and the validation set were 0.863 and 0.851, respectively; the P values of Hosmer-Lemeshow test results of both the modeling

△ 基金项目:2021年省级重点研发计划(社会发展)专项资金项目(No. BE20211117)

* 副主任医师。研究方向:肿瘤治疗。E-mail:1837700870@qq.com

通信作者:主任中医师。研究方向:恶性肿瘤的中西医结合诊治。E-mail:czzhoujian@163.com

set and the validation set were > 0.05, with good degree of fitting; results of DCA showed that the nomogram models of both the modeling set and the validation set had good clinical net benefits. CONCLUSIONS: This study has identified the influencing factors of immune-related adverse drug reactions in NSCLC patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors, and the predictive model constructed accordingly is helpful for clinical identification of high-risk patients, so as to intervene in advance to reduce adverse drug reactions.

KEYWORDS Programmed death receptor 1; Programmed death receptor ligand 1; Non-small cell lung cancer; Immune-related adverse drug reactions

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中的占比>80%,是临床常见的恶性肿瘤之一,患者早期一般无明显症状,因此初诊发现时多已处于中晚期,患者常预后较差,5年生存率低^[1-2]。程序性死亡受体1(PD-1)是人体T细胞的表达分子,当其与肿瘤细胞表达的的程序性死亡受体配体1(PD-L1)进行结合,可抑制T细胞功能,阻断免疫细胞对肿瘤细胞的攻击,导致病情进一步进展^[3]。近年来,免疫治疗不断发展,已成为恶性肿瘤的有效治疗方法,其中代表药物有PD-1/PD-L1抑制剂^[4]。PD-1/PD-L1抑制剂通过竞争性地与PD-1或PD-L1结合,避免PD-1与PD-L1之间的互相结合,阻断免疫抑制反应,激活T细胞,恢复机体消灭肿瘤细胞的能力^[5]。但需要注意的是,该药应用过程中可引起一系列免疫相关不良反应,影响治疗效果,甚至加重病情^[6]。既往有研究认为,PD-1抑制剂治疗NSCLC患者的过程中,可能会出现皮疹、口腔黏膜炎等药品不良反应,对患者病情控制产生不利影响^[7]。因此,分析NSCLC患者在PD-1/PD-L1抑制剂治疗中并发免疫相关不良反应的影响因素,并构建有效风险预测模型,对临床预防免疫相关不良反应有重要意义。列线图模型是临床常用的数据可视化工具,可定量评估不良事件发生的概率,便于临床医师筛选高风险患者^[8]。有文献报道,基于免疫性肺炎相关危险因素构建的列线图模型,可准确预测NSCLC患者发生免疫性肺炎的概率,具有良好的临床适用性^[9]。鉴于此,本研究将构建PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC患者并发免疫相关不良反应的预测模型,旨在为临床早期评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2021年1月至2023年10月于我院就诊的280例NSCLC患者的临床资料。纳入标准:经临床诊断确诊为NSCLC^[10],且于我院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗;均为初诊患者;临床资料完整;均对本回顾性研究知情同意。排除标准:预计生存期<3个月者;合并其他恶性肿瘤者;伴有血液系统或免疫系统疾病者;处于急性感染期者;正接受其他免疫抑制药物治疗者;严重心、肝、肾功能障碍者。按照7:3的比例,将患者随机分为建模集(196例)和验证集(84例)。本研究已通过我院伦理委员会审批(伦理批号:20200109)。

1.2 方法

给予患者PD-1/PD-L1抑制剂治疗:帕博利珠单抗注射液(规格:100 mg/4 mL),静脉滴注,每3周给药1次,1次200 mg;或度伐利尤单抗注射液(规格:500 mg/10 mL),静脉滴注,每2周给药1次,1次10 mg/kg。直至患者出现肿瘤进展、不可耐受的不良反应或患者死亡。

1.3 观察指标

收集NSCLC患者的一般资料(包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、病理类型和肿瘤TNM分期^[11])、实验室指标[患者接受治疗前的白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)及PD-L1表达水平,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)]。(1)实验室指标:治疗前抽取患者空腹外周静脉血3 mL置于抗凝管中,进行血常规分析,检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数,计算NLR、PLR;采用酶联免疫吸附试验检测IL-6、TNF-α水平,试剂盒购自武汉博士德生化科技有限公司;采用免疫组化法检测PD-L1表达水平,试剂盒购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司,表达水平≥50%为高表达,反之为低表达。(2)免疫相关不良反应:主要包括呕吐、腹泻、肝损伤、免疫性肺炎、关节炎、甲状腺功能亢进或减退等,记录患者不良反应发生情况,并计算不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本t检验;计数资料以例或率(%)表示,使用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归模型分析PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC患者并发免疫相关不良反应的影响因素,并使用R软件构建风险预测模型,采用Bootstrap法进行内部验证,绘制受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线及决策性曲线(DCA)分别评估模型的预测效能、校准度和临床净收益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集和验证集患者的临床资料比较

280例接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的NSCLC患者中,共有91例发生免疫相关不良反应,发生率为32.50%。建模集与验证集患者临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 建模集中并发组与未并发组患者的临床资料比较

建模集中,并发组与未并发组患者性别、体重指数、饮酒史、高血压、糖尿病、病理类型和TNM分期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);并发组患者年龄≥65岁、吸烟史和PD-L1低表达占比,IL-6、TNF-α、NLR和PLR高于未并发组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 并发免疫相关不良反应的多因素分析

将NSCLC患者是否并发免疫相关不良反应记为因变量(并发=1,未并发=0),将表2中 $P<0.05$ 的项目作为自变量,纳入Logistic回归分析模型,结果显示,年龄≥65岁,吸烟史,PD-L1低表达,IL-6、TNF-α、NLR和PLR升高均为NSCLC患者并发免疫相关不良反应的危险因素($P<0.05$),见表3。

表 1 建模集和验证集患者的临床资料比较				
项目	建模集 (n=196)	验证集 (n=84)	χ^2	P
性别/例 (%)				
男性	131 (66.84)	53 (63.10)	0.365	0.546
女性	65 (33.16)	31 (36.90)		
年龄/例 (%)				
≥65 岁	118 (60.20)	47 (55.95)	0.439	0.508
<65 岁	78 (39.80)	37 (44.05)		
体重指数/($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.73±2.11	24.05±1.59	-1.246	0.214
吸烟史/例 (%)	75 (38.27)	26 (30.95)	1.364	0.243
饮酒史/例 (%)	82 (41.84)	31 (36.90)	0.594	0.441
合并基础疾病/例 (%)				
高血压	71 (36.22)	32 (38.10)	0.086	0.766
糖尿病	66 (33.67)	26 (30.95)	0.197	0.657
病理类型/例 (%)				
鳞癌	134 (68.37)	53 (63.10)	0.737	0.391
腺癌	62 (31.63)	31 (36.90)		
TNM 分期/例 (%)				
Ⅲ期	102 (52.04)	41 (48.81)	0.246	0.620
Ⅳ期	94 (47.96)	43 (51.19)		
IL-6/($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	30.19±4.80	29.55±5.04	1.007	0.315
TNF- α /($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	57.74±8.44	58.23±8.56	-0.443	0.658
PD-L1 水平/例 (%)				
<50%	110 (56.12)	43 (51.19)	0.577	0.447
≥50%	86 (43.88)	41 (48.81)		
NLR ($\bar{x}\pm s$)	3.58±0.82	3.65±0.81	-0.657	0.512
PLR ($\bar{x}\pm s$)	185.54±34.11	184.26±34.32	0.287	0.774
并发不良反应/例 (%)	63 (32.14)	28 (33.33)	0.038	0.845

表 2 建模集中并发组与未并发组患者的临床资料比较				
项目	并发组 (n=63)	未并发组 (n=133)	χ^2	P
性别/例 (%)				
男性	41 (65.08)	90 (67.67)	0.129	0.719
女性	22 (34.92)	43 (32.33)		
年龄/例 (%)				
≥65 岁	45 (71.43)	73 (54.89)	4.882	0.027
<65 岁	18 (28.57)	60 (45.11)		
体重指数/($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.85±2.04	23.67±2.06	0.573	0.567
吸烟史/例 (%)	31 (49.21)	44 (33.08)	4.705	0.030
饮酒史/例 (%)	27 (42.86)	55 (41.35)	0.040	0.842
合并基础疾病/例 (%)				
高血压	22 (34.92)	49 (36.84)	0.068	0.794
糖尿病	20 (31.75)	46 (34.59)	0.154	0.694
病理类型/例 (%)				
鳞癌	44 (69.84)	90 (67.67)	0.093	0.760
腺癌	19 (30.16)	43 (32.33)		
TNM 分期/例 (%)				
Ⅲ期	29 (46.03)	73 (54.89)	1.343	0.246
Ⅳ期	34 (53.97)	60 (45.11)		
IL-6/($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	33.91±5.12	28.43±4.65	7.457	<0.001
TNF- α /($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	62.75±9.20	55.37±8.72	5.436	<0.001
PD-L1 水平/例 (%)				
<50%	42 (66.67)	68 (51.13)	4.192	0.041
≥50%	21 (33.33)	65 (48.87)		
NLR ($\bar{x}\pm s$)	4.14±0.96	3.12±0.85	7.522	<0.001
PLR ($\bar{x}\pm s$)	193.83±35.47	181.62±33.23	2.380	0.018

表 3 NSCLC 患者并发免疫相关不良反应的多因素分析						
因素	B	S. E.	Wald	OR	95%CI	P
年龄≥65 岁	0.667	0.205	10.586	1.948	1.304~2.912	0.001
吸烟史	0.825	0.242	11.622	2.282	1.420~3.667	<0.001
IL-6 升高	0.963	0.273	12.443	2.620	1.097~5.993	<0.001
TNF- α 升高	0.936	0.391	5.726	2.551	1.185~5.492	0.017
PD-L1 低表达	1.215	0.326	13.890	3.370	1.779~6.385	<0.001
NLR 升高	0.811	0.366	4.902	2.251	1.098~4.615	0.024
PLR 升高	1.038	0.291	12.724	2.824	1.596~4.995	<0.001
常数	0.431	0.296	2.120			

2.4 NSCLC 患者并发免疫相关不良反应预测模型的构建

基于上述 7 个独立危险因素构建列线图预测模型,可得到每项指标的得分,各项相加即可获得总分,根据总分可得出 NSCLC 患者在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中并发免疫相关不良反应的概率预测值,见图 1。

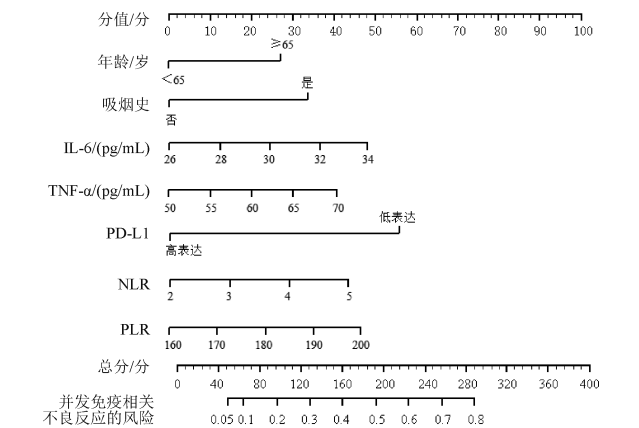


图 1 并发免疫相关不良反应的风险列线图模型

2.5 列线图模型的评价与验证

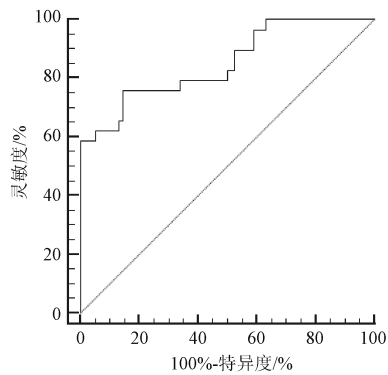
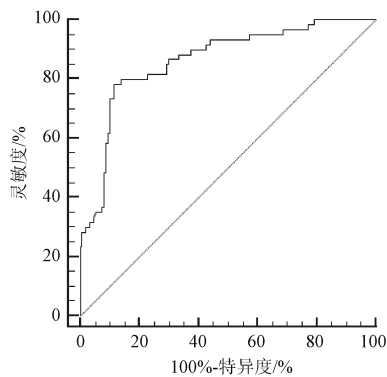
ROC 结果显示,建模集列线图模型预测并发不良反应的

曲线下面积 (AUC) 为 0.863 (95%CI=0.809~0.907),验证集预测的 AUC 为 0.851 (95%CI=0.768~0.913),见图 2;建模集和验证集的 Hosmer-Lemeshow 检验结果分别为 $\chi^2=0.634$ 、 $P=0.726$ 和 $\chi^2=0.652$ 、 $P=0.715$,两组校准曲线均贴近标准曲线,见图 3;DCA 结果显示,两组均具有较好的临床净收益和阈值概率,见图 4。

3 讨论

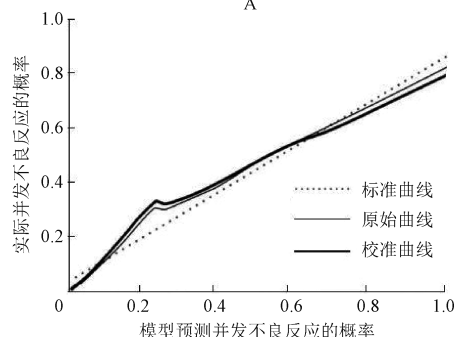
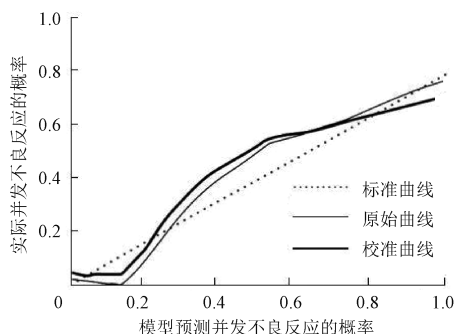
随着我国人口老龄化的加剧和环境污染的加重,NSCLC 的发病率呈逐年升高趋势,且由于病情发展迅速,多数 NSCLC 患者确诊时已为中晚期,治疗难度大,患者预后多不理想^[12]。近年来,随着医疗技术的不断进步,出现了新的治疗手段——PD-1/PD-L1 抑制剂治疗,该方法可通过激活患者自身免疫功能,达到抗肿瘤的作用^[13]。但多项研究报告,NSCLC 患者接受免疫抑制剂治疗,受益的同时也伴随着一些免疫相关不良反应,如肝毒性、内分泌系统不良反应等,不仅影响病情的改善,甚至危及患者生命安全^[14-15]。因此,构建相关风险预测模型对临床评估和干预高风险患者具有极为重要的临床价值。

本研究经多因素 Logistic 回归分析发现,年龄≥65 岁,吸烟史,PD-L1 低表达,IL-6、TNF- α 、NLR 和 PLR 升高均为接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者并发免疫相关不良反应的危险因素。随着年龄的增长,人体各项机能逐渐降低,免



A. 建模集; B. 验证集。

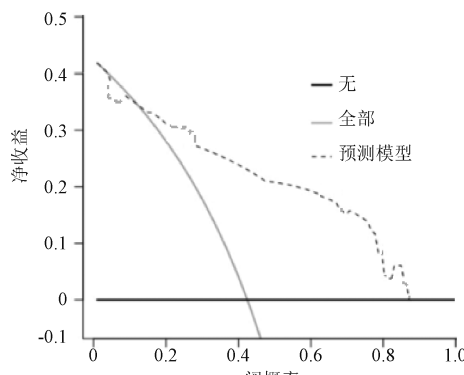
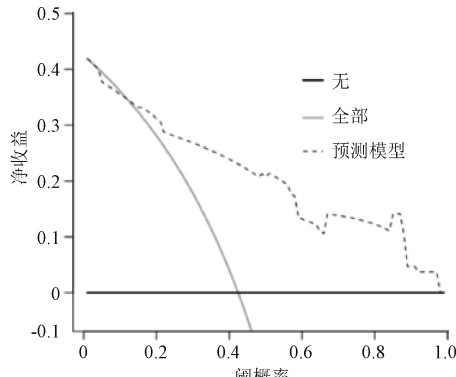
图2 列线图模型预测并发不良反应的 ROC 曲线



A. 建模集; B. 验证集。

图3 列线图模型预测并发不良反应的校准曲线

免疫功能受到影响,患者并发免疫相关不良反应的风险升高^[16]。有研究认为,长期吸烟可加重肺组织的损伤,加重 NSCLC 患者病情^[17]。且烟草在燃烧过程中散发的一氧化氮、一氧化碳等



A. 建模集; B. 验证集。

图4 列线图模型预测并发不良反应的 DCA 曲线

刺激性气体可刺激呼吸道黏膜,加重患者咳嗽、呼吸不适等症状,增加患者并发相关不良反应的风险^[18]。既往有研究发现,接受 PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中,PD-L1 高表达组患者的病情缓解率和生存期远远优于 PD-L1 低表达组,推测 PD-L1 低表达可能增加免疫相关不良反应的发生,影响治疗效果^[19]。TNF- α 在炎症、免疫系统中起着核心作用,不仅参与正常的炎症反应和免疫反应,还可协同调节其他细胞因子的分泌,如 IL-6,二者在机体受损或感染的情况下可快速合成,增加机体的免疫杀伤功能^[20]。赖旭旺等^[21]研究发现,接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者治疗前的 TNF- α 水平与免疫相关不良反应的发生率存在正相关;另有研究发现,免疫治疗过程中动态监测 NSCLC 患者血清 IL-6、IL-10 水平可帮助临床提前识别免疫相关皮肤毒性反应,与本研究结果一致^[22]。以上研究进一步说明 TNF- α 、IL-6 水平升高可能为 NSCLC 患者并发免疫相关不良反应的独立危险因素。NLR 和 PLR 也可反映出 NSCLC 患者机体炎症反应程度^[23]。肿瘤细胞具有诱发血小板聚集的能力,患者血小板增多一般考虑与病情进一步发展有关。中性粒细胞的增多可促进炎症因子的分泌,为肿瘤细胞的存活与增殖提供有利环境^[24]。因此,NLR 和 PLR 升高,在一定程度上可表示肿瘤侵袭能力增强,免疫治疗效果变差。有研究发现,NLR 和 PLR 是影响 NSCLC 患者预后的危险因素,免疫治疗前患者的 NLR 和 PLR 越高,预后情况越差,与本研究结果有一定的相似性^[25]。说明 NLR、PLR 可能影响 NSCLC 患者免疫治疗的效果,易引发免疫相关不良反应。

列线图模型是一种通过整合多个变量风险评分来预测不

良结局发生概率的可读性图形,被广泛用于各种疾病的临床研究,在医学领域具有良好的应用价值^[26]。本研究基于筛选的影响因素建立免疫相关不良反应的风险预测模型,可根据各影响因素风险系数评分之和得出患者并发不良反应的风险概率,且经过内部、外部验证,该模型具有较高的预测效能。建模集和验证集的校准曲线与标准曲线均贴合,DCA 结果亦显示预测模型的临床净收益较好。

综上所述,本研究构建的预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 患者并发免疫相关不良反应的风险列线图模型具有良好的临床适用性,有助于医师对高危人群的识别。考虑本研究为小样本量的单中心研究,可能存在一定的结果偏倚,未来可扩大样本量进一步验证。

参考文献

[1] RIUDAVETS M, SULLIVAN I, ABDAYEM P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations[J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 100260.

[2] ALDUAIS Y, ZHANG H J, FAN F, et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of risk factors, diagnosis, and treatment [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(8): e32899.

[3] LIU Q, GUAN Y J, LI S L. Programmed death receptor (PD-)1/ PD-ligand (L)1 in urological cancers: the “all-around warrior” in immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 183.

[4] DANTOING E, PITON N, SALAÜN M, et al. Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6288.

[5] ZHANG B B, LIU Y, ZHOU S J, et al. Predictive effect of PD-L1 expression for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatment for non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106214.

[6] CHEN X L, NIE J, DAI L, et al. Immune-Related adverse events and their association with the effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a real-world study from China[J]. Front Oncol, 2021, 11: 607531.

[7] ZHAO N, JIANG A M, SHANG X, et al. Construction and evaluation of clinical prediction model for immunotherapy-related adverse events and clinical benefit in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors based on serum cytokine levels[J]. J Immunother, 2023, 46(8): 310-322.

[8] CHENG H, GONG F Y, SHEN Y M, et al. A nomogram model predicting the risk of postpartum stress urinary incontinence in primiparas: a multicenter study [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61(4): 580-584.

[9] LI X Q, LV F, WANG Y, et al. Establishment and validation of nomogram for predicting immuno checkpoint inhibitor related pneumonia[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 331.

[10] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.

[11] FENG S H, YANG S T. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations[J]. Diagn Interv Radiol, 2019, 25(4): 270-279.

[12] RODAK O, PERIS-DÍAZ M D, OLBROMSKI M, et al. Current

landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(18): 4705.

[13] GENG Y C, ZHANG Q N, FENG S W, et al. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Med, 2021, 10(4): 1222-1239.

[14] VADDEPALLY R, DODDAMANI R, SODAVARAPU S, et al. Review of immune-related adverse events (irAEs) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)-their incidence, management, multiorgan irAEs, and rechallenge[J]. Biomedicines, 2022, 10(4): 790.

[15] HOSOYA K, FUJIMOTO D, MORIMOTO T, et al. Association between early immune-related adverse events and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(4): e315-e328.

[16] 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.

[17] ZHANG Y, ZHANG X L, LI W L, et al. Biomarkers and risk factors for the early prediction of immune-related adverse events; a review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2022, 18(1): 2018894.

[18] BYRNE M M, LUCAS M, PAI L, et al. Immune-related adverse events in cancer patients being treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Eur J Haematol, 2021, 107(6): 650-657.

[19] MASUDA K, HORINOUCHE H, TANAKA M, et al. Efficacy of anti-PD-1 antibodies in NSCLC patients with an EGFR mutation and high PD-L1 expression[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(1): 245-251.

[20] COLÁS-ALGORA N, MUÑOZ-PINILLOS P, CACHO-NAVAS C, et al. Simultaneous targeting of IL-1-Signaling and IL-6-Trans-Signaling preserves human pulmonary endothelial barrier function during a cytokine storm-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(11): 2213-2222.

[21] 赖旭旺, 钟品顺, 刘建生, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌免疫不良反应和血清炎症因子的相关性 [J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(10): 1010-1016.

[22] 张欣, 高洁, 张慧勤, 等. 血清 IL-6, IL-10 与非小细胞肺癌患者免疫治疗皮肤毒性的相关性分析 [J]. 中南药学, 2022, 20(9): 2195-2198.

[23] LU H R, ZHU P F, DENG Y Y, et al. Predictive value of NLR and PLR for immune-related adverse events: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(5): 1106-1116.

[24] MICHAILEDIDOU D, KHAKI A R, MORELLI M P, et al. Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9029.

[25] LEE P Y, OEN K Q X, LIM G R S, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts development of Immune-Related adverse events and outcomes from immune checkpoint blockade: a case-control study[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1308.

[26] YANG J, WANG X, JIANG S. Development and validation of a nomogram model for individualized prediction of hypertension risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 1298.

(收稿日期:2024-07-17 修回日期:2024-09-11)