

- [10] Wang Z, Sun J, Liu Y, et al. Impact of atopy on the severity and extrapulmonary manifestations of childhood Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33 (5): e22887.
- [11] Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A potentially severe infection [J]. J Clin Med Res, 2018, 10 (7): 535-544.
- [12] Mi Y M, Qi Q, Zhang L, et al. Assessment of serum sialic acid correlated with C3 in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Clin Lab Anal, 2020: e23078.
- [13] Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, et al. More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive Mycoplasma pneumonia pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (2): 1034-1038.
- [14] Ferrer M, Travieso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients [J]. PLoS One, 2018, 13 (1): e0191721.
- [15] Arican G, Kahraman H Ç, Özmeriç A, et al. Monitoring the prognosis of diabetic foot ulcers: Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2020, 19 (4): 369-376.
- [16] Wang J, Huang R, Yan X, et al. Red blood cell distribution width: A promising index for evaluating the severity and long-term prognosis of hepatitis B virus-related diseases [J]. Dig Liver Dis, 2020, 52 (4): 440-446.
- [17] Liu C, Yang J, Lu Z W. Study on the red blood cell distribution width in connective tissue disease associated with interstitial lung disease [J]. Biomed Res Int, 2020: 8130213.
- [18] Yoo J W, Ju S, Lee S J, et al. Red cell distribution width/albumin ratio is associated with 60-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Infect Dis (Lond), 2020, 52 (4): 266-270.
- [19] Hu Z D, Lippi G, Montagnana M. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: A narrative review [J]. Clin Biochem, 2020, 77: 1-6.
- [20] Gocmen H, Ediger D, Uzaslan E, et al. The relationships of serum prealbumin levels with parameters that indicate severity of disease and emphysema pattern in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eurasian J Med, 2010, 42 (3): 105-110.
- [21] Lourenço P, Silva S, Friões F, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure [J]. Heart, 2014, 100 (22): 1780-1785.
- [22] 王程毅, 王世彪, 吴玲, 等. 儿童肺炎支原体感染并心力衰竭的高危因素 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (18): 1411-1414.
- [23] Aggarwal D. Serum prealbumin as prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. A glimmer of hope [J]. Clin Respir J, 2019, 13 (10): 659-660.
- [24] Ning J, Shao X, Ma Y, et al. Valuable hematological indicators for the diagnosis and severity assessment of Chinese children with community-acquired pneumonia Prealbumin [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (47): e5452.

• 临床研究 •

恶性肿瘤患者 274 例免疫相关性肺炎的发生率及影响因素分析

福建省立医院肿瘤内科 (福州 350001) 郑丽静 林贵山 陈静波 蒋桂成 崔同建¹

【摘要】 目的 探讨免疫相关性肺炎 (CIP) 的影响因素。方法 回顾性分析 2019 年 9 月至 2020 年 9 月接受 PD-1/PD-L1 治疗的 274 例恶性肿瘤患者, 收集患者人口学特征及临床资料, 计算 SII 值。采用单因素和多因素 logistic 回归方法分析系统性免疫炎症指数 (SII) 及胸部放疗史与 CIP 的相关性, 应用受试者工作曲线 (ROC) 和曲线下面积 (AUC) 评价免疫治疗前 SII 对免疫相关性肺炎发生的预测价值。结果 274 例免疫检查点抑制剂 (ICIs) 治疗患者中有胸部放疗史 25 例, 发生 CIP 的 17 例。单因素分析显示, CIP 组患者胸部放疗史比例明显高于未发生 CIP 组 [58.8% vs 5.8%; OR 0.051; CI (0.017, 0.159); $P < 0.001$], 且 CIP 组患者免疫治疗前 SII 高于未发生 CIP 组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, SII 预测 ICIs 治疗发生免疫相关性肺炎的 AUC 值为 0.739 ($P < 0.001$), SII 值为 1 139.82 时预测价值最高, 其发生 CIP 的敏感度为 64.7%, 特异度为 77.0%。结论 SII 及胸部放疗史是 ICIs 治疗患者发生 CIP 的影响因素。

【关键词】 免疫相关性肺炎; 全身免疫炎症指数; 胸部放疗

【中图分类号】 R730 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)06-0005-04

¹ 通信作者, Email: fjslctj@163.com

Analysis of incidence and influencing factors of checkpoint inhibitor pneumonitis in 274 patients with malignant tumor

ZHENG Lijing, LIN Guishan, CHEN Jingbo, JIANG Guicheng, CUI Tongjian. Department of Medical Oncology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of checkpoint inhibitor pneumonitis (CIP). **Methods** A retrospective analysis of 274 patients with malignant tumors who received PD-1/PD-L1 treatment was performed. The demographic characteristics and clinical data of the patients were collected and the SII value was calculated. Univariate and multivariate logistic regression methods were used to analyze the correlation between SII, thoracic radiotherapy history and CIP. Receiver operating curve (ROC) and area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive value of SII to CIP. **Results** Of the 274 patients, 25 had a history of chest radiotherapy, and 17 had CIP. Univariate analysis showed that the rate of patients with thoracic radiotherapy in the CIP group was significantly higher than that in the non-CIP group [58.8% vs 5.8%; OR 0.051; CI (0.017, 0.159); $P < 0.001$], and SII in the CIP group was higher than that in the non-CIP group, with statistical significance ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve of SII was 0.739 ($P < 0.001$). The cut-off value for predicting CIP was 1 139.82, the sensitivity and specificity was 64.7% and 77.0%. **Conclusion** SII and thoracic radiotherapy were independent risk factors to predict CIP in patients treated with ICIs.

【Key words】 checkpoint inhibitor pneumonitis; systemic immune-inflammation index; thoracic radiotherapy

随着免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的出现, 肿瘤治疗进入了崭新的免疫治疗时代。然而, ICIs 治疗引起的免疫相关性肺炎 (CIP) 是一种较为常见且致命的不良反应。研究显示, ICIs 治疗中 CIP 发生率为 3%~5%^[1], 而 3 级以上的 CIP 死亡率高达 20%^[2]。目前对 CIP 危险因素探索较多的有年龄、性别、吸烟史、组织学类型、肺部疾病等^[3], 但仍存在一些争议。CIP 的发生机制尚不清楚, 但被认为与 ICIs 引起的免疫失调有关。血液中炎症参数可以反映人体的免疫状态, 对肿瘤的预后有重要的预测价值^[4], 其中研究较多的有中性粒细胞淋巴细胞比率 (NLR)^[5], 血小板淋巴细胞比率 (PLR)^[6-13] 及系统性免疫炎症指数 (SII)^[7]。目前暂未发现血液炎症参数用于预测 CIP 的相关研究。本研究旨在探索免疫相关性肺炎的危险因素及血液炎症参数与免疫相关性肺炎发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 回顾性分析 2019 年 9 月至 2020 年 9 月在我院接受 PD-1/PD-L1 治疗的 274 例恶性肿瘤患者。纳入标准: 1) 经病理学确诊为实体恶性肿瘤; 2) 接受 1 周期及以上的 PD-1/PD-L1 治疗的恶性肿瘤患者; 3) 有免疫治疗前 1 周内的血常规基线; 4) 临床资料完整者。排除标准: 1) 免疫治疗前 1 周内存在明显感染征象或输血; 2) 患者目前正在服用类固醇等免疫抑制类药物或合并血液病等疾病史。

1.2 方法: 收集患者人口学特征及临床资料, 包

括年龄、性别、吸烟史、免疫治疗前 1 周内血液学指标、既往放疗史; 计算 $SII = \text{外周血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$, $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$, $PLR = \text{外周血小板计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。结局指标: 发生免疫相关性肺炎。免疫相关性肺炎的诊断目前没有特定的诊断标准, 主要通过结合临床症状体征、影像学检查和实验室检验结果, 排除疾病进展、肺部感染、放射性肺炎等诊断。

1.3 统计学分析: 采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料符合正态分布的组间比较采用 t 检验, 非正态分布的采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 logistics 回归分析 SII 以及胸部放疗史与 CIP 的相关性; 通过受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 SII 对免疫相关性肺炎的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICIs 治疗患者发生免疫相关性肺炎与 SII 及其临床资料的关系: 根据是否发生 CIP 分为 CIP 组 (17 例) 和非 CIP 组 (257 例)。单因素分析显示, CIP 组患者胸部放疗史比例明显高于非 CIP 组, 既往胸部放疗结束后 60 d 内行 ICIs 治疗的患者 CIP 发生率高于胸部放疗后 60 d 以上再行免疫治疗组患者, 并且 CIP 组 ICIs 治疗前 SII 值高于非 CIP 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组性别、年龄、既往吸烟史、免疫联合化疗、既往化疗史、NLR、PLR 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 免疫相关性肺炎与全身免疫炎症指数及基本资料比较

项目	CIP 组 (n=17)	非 CIP 组 (n=257)	P 值
男/女 [例 (%)]	16 (94.12) / 1 (5.88)	187 (72.76) / 70 (27.24)	0.097
年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	64.00 \pm 13.68	59.15 \pm 10.84	0.080
吸烟 [例 (%)]	8 (47.05)	81 (31.51)	0.185
胸部放疗史 [例 (%)]	10 (58.82)	15 (5.83)	<0.001
胸部放疗结束距首次 ICIs 治疗时间 ≤ 60 d [例 (%)]	8 (47.06)	2 (0.06)	0.002
联合化疗 [例 (%)]	14 (82.35)	159 (61.86)	0.09
既往化疗史 [例 (%)]	9 (52.94)	150 (58.36)	0.661
SII [中位数 (四分位间距)]	1 284.87 (842.39, 2 726.45)	655.31 (419.64, 1 059.46)	0.001
NLR [中位数 (四分位间距)]	2.55 (2.33, 5.00)	3.0 (2.19, 5.11)	0.374
PLR [中位数 (四分位间距)]	185.45 (118.57, 285.56)	160 (116.00, 234.00)	0.070

2.2 多因素分析结果及根据 SII 值分组分析: 多因素 logistic 回归分析显示, SII 及胸部放疗史是 CIP 的独立预后因素 ($P < 0.05$, 见表 2)。根据 SII 四分位数将患者进行分组, 各组 CIP 发生率分别为 1.49% (67 例, 1 例发生 CIP)、2.85% (70 例, 2 例发生 CIP)、4.54% (66 例, 3 例发生 CIP)、15.27% (72 例, 11 例发生 CIP), 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高四分位数组患者发生 CIP 的风险是低四分位数组患者的 11.724 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。高 SII 值患者发生 CIP 的风险高于低 SII 值患者。

表 2 免疫相关性肺炎与全身免疫炎症指数、胸部放疗史多因素分析

项目	B	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
胸部放疗史	-2.97	26.41	<0.001	0.051	0.017, 0.159
SII		9.681	0.021		
SII 第二分位数	0.723	0.342	0.559	2.061	0.182, 23.271
SII 第三分位数	1.431	1.601	0.206	4.185	0.456, 38.434
SII 第四分位数	2.462	5.353	0.021	11.724	1.457, 94.341

2.3 SII 对 ICIs 治疗患者发生 CIP 的预测分析: ROC 曲线分析结果显示, AUC 值为 0.739 [95% CI (0.611, 0.866)]; $P < 0.001$, SII 值为 1 139.82 时预测价值最高, 预测发生 CIP 的敏感度为 64.7%, 特异度为 77.0%。

3 讨论

3.1 全身免疫炎症指数预测免疫相关性肺炎: 尽管 CIP 的发生机制尚不清楚, 但可以肯定的是免疫功能障碍在 irAEs 的发展中起着重要作用。SII 是一种新的测量外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数的综合指标, 可以反映机体的免疫状态, 并且 SII 也被认为比 NLR 或 PLR 更有应用前景^[8-9]。那么 SII 是否能用于预测 irAEs 的发生? 目前相关

的研究甚少, 一项针对 101 例黑色素瘤患者的回顾性研究显示^[10], 白细胞计数的升高和淋巴计数减少与 3 级及以上免疫相关性肺炎和胃肠道毒性相关。而白细胞计数升高与淋巴细胞计数减少以及血小板计数升高正是 SII 升高的主要原因。这也正与本研究 SII 值高四分位数组患者发生 CIP 风险高相符。SII 作为 CIP 发生的预测指标, 考虑与肿瘤患者自身免疫抑制相关。目前认为, 肿瘤可以产生包括粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- α 等生长因子, 这些因子可以增加体内的中性粒细胞数量, 中性粒细胞通过重塑细胞外基质促进肿瘤生长, 释放活性氧、一氧化氮和精氨酸酶, 从而抑制淋巴细胞活性, 通过减少淋巴细胞数量导致免疫抑制^[11]。当人体处于一定程度的免疫抑制状态下, 接受免疫检查点抑制剂进一步打击后, 正常组织器官被突破最后的免疫防线而最终发生免疫相关不良反应 (irAEs), 尤其是免疫相关性肺炎。

3.2 既往胸部放疗史是 CIP 独立危险因素: 放疗作为恶性肿瘤主要治疗手段之一, 可显著提高肿瘤的局部控制率, 改善患者总生存率。有研究表明放疗与免疫治疗具有协同作用。因此, 我们研究了关于 ICIs 治疗的患者中 CIP 的发生率和放疗史。结果显示在有过胸部放疗的患者中 CIP 发生率明显升高, 既往胸部放疗史是免疫检查点抑制剂治疗患者发生 CIP 的危险因素。这可能与肺部受到一定剂量照射引起肺功能损害, 且放疗引起炎症因子持续低水平地释放, 免疫抑制剂促进了炎症因子水平增高。这也支持了放疗的免疫调节作用。放疗引起的细胞死亡产生分子信号和炎症细胞因子, 促进树突状细胞释放抗原给 T 细胞的能力^[12]。Keynote-001 试验研究了帕博利珠单抗对非小细胞肺癌患者的疗效, 该试验显示在帕博利珠单抗治疗前接受胸部放疗的患者比未接受胸部放疗的患者更容易发生任何

级别的免疫相关性肺炎^[13]，这与本研究的结论相符。并且本研究发现对于既往胸部放疗后 60 d 内行免疫治疗患者，其 CIP 发生率高于胸部放疗后 60 d 以上再行免疫治疗组患者；由此可见，当肺部达到一定放疗剂量后其短时间内接受免疫抑制剂治疗，尤其是胸部放疗后 60 d 内，更容易发生免疫相关性肺炎。然而，免疫相关性肺炎与放射性肺炎鉴别较困难，主要依靠影像学鉴别。两者在 CT 上均表现为肺部间质性改变，但放射性肺炎主要表现为沿放射野分布，而免疫相关性肺炎可发生于放射野内外，没有明显的分布规律。因此，诊断免疫相关性肺炎需在两名以上经验丰富的影像科医师指导下完成。

综上所述，SII 作为简便、有效的血液炎症参数可用于预测免疫相关性肺炎的发生，在使用 ICIs 时可结合治疗前检测的 SII 值预测发生免疫相关性肺炎的可能性，从而能够更好把握 ICIs 的使用时机和及时发现 CIP。对于有胸部放疗史患者在 ICIs 治疗过程中应密切监测肺部情况。本研究还存在一定局限性：本研究采用回顾性研究，样本量较小且随访时间较短，纳入了包括食管癌、肺癌和肠癌等多种肿瘤，是一个异质性样本，未纳入生存期等预后相关指标及其他免疫相关性指标，如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 等，需要前瞻性、大样本、长期、多中心的临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al. Comprehensive meta analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5 (4): 312-318.
- [2] Suresh K, Psoter K J, Voong K R, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (3): 494-502.
- [3] Cui P, Liu Z, Wang G, et al. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: A case-control study [J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (8): 4115-4120.
- [4] Peng F, Hu D, Lin X, et al. The monocyte to red blood cell count ratio is a strong predictor of postoperative survival in colorectal cancer patients: the Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study [J]. *J Cancer*, 2017, 8 (6): 967-975.
- [5] Putzu C, Cortinovis D L, Colonese F, et al. Blood cell count indexes as predictors of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with Nivolumab [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67 (9): 1349-1353.
- [6] Ho W J, Yarchoan M, Hopkins A, et al. Association between pretreatment lymphocyte count and response to PD1 inhibitors in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2018, 6 (1): 84.
- [7] Guo W, Cai S, Zhang F, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer [J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10 (4): 761-768.
- [8] Fu H, Zheng J, Cai J, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients after liver trans-plantation for hepatocellular carcinoma within Hangzhou criteria [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47 (1): 293-301.
- [9] Chen J H, Zhai E T, Yuan Y J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (34): 6261-6272.
- [10] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88 (2): 225-231.
- [11] Liu H, Wu Y, Wang Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (6): 783-789.
- [12] Martinov T, Fife B T. Fractionated radiotherapy combined with PD-1 pathway blockade promotes CD8 T cell-mediated tumor clearance for the treatment of advanced malignancies [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4 (4): 82.
- [13] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (21): 2018-2028.