

# 免疫检查点抑制剂相关肺炎的早期识别与糖皮质激素治疗策略

韩进 孙红花<sup>(通讯作者)</sup>

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

**【摘要】**免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 显著改善了多种晚期恶性肿瘤患者的预后, 但同时也引发了以肺炎为代表的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)。其中, 免疫检查点抑制剂相关肺炎 (checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP) 具有较高的潜在致死风险, 已成为临床管理的难点与重点。CIP起病隐匿, 临床症状缺乏特异性, 易被误诊为感染或肿瘤进展, 常导致治疗延误、预后不良。规范的早期识别、分级评估以及糖皮质激素治疗, 对于改善患者结局至关重要。本文系统梳理CIP的发病机制、临床表现、辅助检查、诊断流程及激素治疗策略, 旨在为临床实践提供科学、可操作的诊疗依据。

Early identification of immune checkpoint inhibitor associated pneumonia and glucocorticoid treatment strategies

Han Jin Sun Honghua<sup>(corresponding author)</sup>

(Yanbian University Affiliated Hospital Yanbian, Jilin 133000)

**[Abstract]** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) significantly improve the prognosis of various advanced malignant tumor patients, but at the same time, they also trigger immune related adverse events (irAEs) represented by pneumonia. Among them, checkpoint inhibitor related pneumonia (CIP) has a high potential risk of mortality and has become a difficult and key point in clinical management. CIP has a insidious onset and lacks specificity in clinical symptoms, which can be misdiagnosed as infection or tumor progression, often leading to delayed treatment and poor prognosis. Standardized early identification, grading evaluation, and glucocorticoid therapy are crucial for improving patient outcomes. This article systematically reviews the pathogenesis, clinical manifestations, auxiliary examinations, diagnostic process, and hormone therapy strategies of CIP, aiming to provide scientific and actionable diagnostic and treatment basis for clinical practice.

## 引言

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 通过阻断 PD-1、PD-L1 或 CTLA-4 等免疫共抑制通路, 重塑抗肿瘤免疫应答<sup>[1]</sup>, 显著延长多种恶性肿瘤患者的总生存期 (overall survival, OS), 在临床应用中展现出广阔前景。然而, ICIs 也可引发一系列免疫相关不良事件<sup>[2]</sup> (irAEs), 其中免疫相关肺炎 (CIP) 因其潜在致命性而备受关注。临床试验显示, CIP 的发生率约为 3% ~ 5%<sup>[3-4]</sup>, 而真实世界数据可达 5% ~ 19%, 病死率高达 12% ~ 27%<sup>[5-6]</sup>。CIP 多起病隐匿, 症状非特异, 易被误诊为感染或肿瘤进展, 从而延误治疗。早期识别和分级基础上的糖皮质激素规范治疗已成为 CIP 管理的核心。本文结合最新指南和循证研究, 系统阐述 CIP 的发病机制、临床特征、影像与免疫学表现、诊断流程及激素治疗策略, 旨在为临床提供实用可行的管理路径与优化建议。

## 1. CIP 的发病机制

CIP 的确切发病机制尚未完全明晰, 但现有研究表明, 其核心在于 ICIs 所致的免疫稳态失衡。主要机制包括 T 细胞功能紊乱、自身抗体生成、促炎细胞因子风暴、肺部局部免疫耐受破坏及补体系统激活等多因素协同作用, 最终导致肺组织炎症性损伤。本文从四个方面系统归纳 CIP 的主要发病路径。

### 1.1 T 细胞介导的交叉识别反应

ICIs 通过阻断 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 信号通路, 解除 T 细胞免疫抑制, 增强其识别和清除肿瘤细胞的能力。然而, 这一机制亦可能导致 T 细胞错误识别正常肺组织抗原<sup>[7]</sup>, 诱发自身免疫性炎症。研究显示, CIP 患者的支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中以 CD4<sup>+</sup>辅助性 T 细胞浸润为主<sup>[8]</sup>, 伴随 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞数量增多, 提示细胞免疫过度激活。与此同时, 调节性 T 细胞 (Tregs) 数量减少, PD-1 和 CTLA-4 表达下调, 中央记忆 T 细胞比例升高, 进一步提示肺部免疫耐受机制被破坏。动物实验也表明, 增强 Tregs 功能或减少 T 细胞浸润可缓解肺部炎症, 支持 T 细胞介导的交叉识别反

应是 CIP 的关键机制之一。

### 1.2 自身抗体生成与细胞因子风暴

在 ICIs 治疗过程中，自身抗体的生成被认为在 CIP 的发生中发挥了重要作用。与此同时，免疫系统激活引发促炎细胞因子的异常释放，形成所谓“细胞因子风暴”。其中，单核细胞、巨噬细胞及内皮细胞在活化状态下分泌的 CXCL10（又称 IP-10）在 CIP 患者的支气管肺泡灌洗液（BALF）中显著升高。CXCL10 是一种关键的趋化因子，能促进 Th1 型 T 细胞的募集、激活与迁移，从而加剧肺部的炎症反应。因此，CXCL10 不仅在 CIP 的诊断中具有潜在的生物标志物价值，也可能成为未来的干预靶点。

## 2. CIP 的临床特征

CIP 的临床表现多样，约三分之一的患者在发病早期无明显症状。常见症状包括呼吸困难（53%）和咳嗽（15%），部分患者可伴有胸痛、发热、乏力等非特异性表现。CIP 通常在首次接受 ICIs 治疗后的 8~14 周内出现，但个体差异

较大，发病时间可短至数日，亦可延迟至停药后数月甚至最长达 32 个月。CIP 的高危人群包括男性、高龄者、有吸烟史、职业性肺部暴露史、接受过胸部放疗者，以及合并慢性肺部基础疾病（如慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化等）。上述患者肺功能储备有限，即使出现轻微呼吸道症状亦可能迅速进展为重症肺炎，临床上需高度警惕，做到早识别、早干预。

## 3. CIP 的分级

CIP 的严重程度分级是制定个体化治疗方案的关键依据。目前临床普遍采用中国临床肿瘤学会（CSCO）在其《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南（2021 版）》中所推荐的分级标准进行评估（见表 1）。依据临床表现和影像学受累范围，通常将 1~2 级（G1~G2）归类为低级别肺炎，3~4 级（G3~G4）归为高级别肺炎，作为后续治疗强度与住院干预的重要参考。

表 1 中国临床肿瘤学会（CSCO）《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南（2021 版）》肺炎分级

| 分级        | 描述                                             |
|-----------|------------------------------------------------|
| 1 级（轻度）   | 无症状，病灶局限于单个肺叶或 <25% 的肺实质                       |
| 2 级（中度）   | 出现新发症状或症状加重，肺实质受累范围为 25%~50%，影像日常生活，需要使用药物干预治疗 |
| 3 级（重度）   | 出现严重症状，累计所有肺叶或 >50% 肺实质，生活自理能力受限，需住院治疗         |
| 4 级（危及生命） | 出现危及生命的呼吸功能损害，需氧疗、无创或有创通气等紧急干预措施               |
| 5 级（死亡）   | 因免疫相关肺炎直接或间接导致死亡。                              |

该分级体系在 CIP 管理中具有较高的临床实用性和可操作性，能够有效指导免疫治疗的中断、糖皮质激素使用方案及住院治疗策略的调整。

## 4 激素治疗的规范化管理

糖皮质激素治疗是 CIP 的主要干预手段，其启动时机与治疗强度主要依据疾病的分级确定。根据美国临床肿瘤学会（ASCO）指南，对于 1 级（G1）CIP 患者，通常建议密切观察，不立即启动激素治疗；而对于 2 级及以上（G2 及以上）患者，则建议尽早启动糖皮质激素干预。重度患者（G3~G4）应住院接受静脉冲击治疗，同时评估是否暂停 ICIs 治疗（治疗流程见图 1）。

目前各主要指南对糖皮质激素的起始剂量与减量疗程存在一定差异，临床需根据患者具体情况进行个体化调整

（见表 2）。此外，激素治疗期间感染风险显著增加，研究显示约 14.3% 的 CIP 患者在治疗过程中出现感染性肺炎，常见病原体包括肺孢子菌、巨细胞病毒及细菌，且感染相关死亡率较高，因此需密切监测并积极防控。

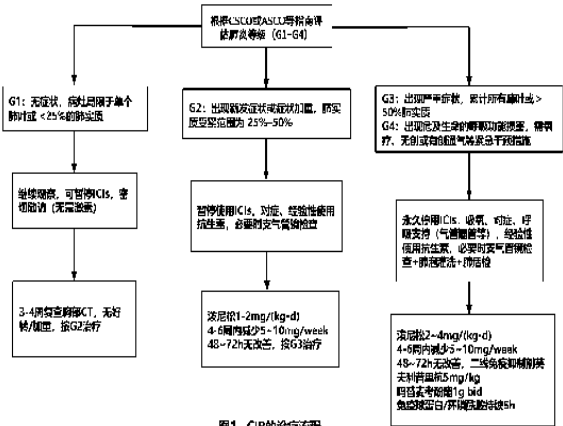


图1 CIP治疗流程

CIP 激素治疗流程简述

表 2 各指南及中国专家共识关于 CIP 激素治疗的推荐方案

Table 2 Recommendations for initial corticosteroid dose and tapering duration in CIP from major guidelines and Chinese consensus

| 指南/共识来源       | G2 级 CIP 初始剂量                   | 减量疗程    | G3 - G4 级 CIP 初始剂量              | 减量疗程     |
|---------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|----------|
| NCCN (2024)   | 泼尼松或静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d)   | 4 - 6 周 | 静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d)       | ≥6 周     |
| ASCO (2021)   | 泼尼松 1 - 2 mg/ (kg · d)          | 4 - 6 周 | 静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d)       | 4 - 6 周  |
| SITC (2021)   | 泼尼松 1 - 2 mg/ (kg · d)          | 4 - 6 周 | 静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d) 或同等剂量 | 4 - 6 周  |
| ESMO (2022)   | 口服强的松 1 mg/ (kg · d) 或等效剂量      | 4 - 6 周 | 静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d) 或等效剂量 | ≥6 - 8 周 |
| CSCO (2023)   | 静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d)       | 4 - 6 周 | 静脉甲泼尼龙 2 mg/ (kg · d)           | 4 - 6 周  |
| 中国专家共识 (2019) | 静脉甲泼尼龙 1 - 2 mg/ (kg · d) 或等效剂量 | >6 周    | 静脉甲泼尼龙 2 - 4 mg/ (kg · d) 或等效剂量 | >8 周     |

注：剂量单位统一为体质量每日剂量 (mg/kg · d)，疗程指推荐的逐步减量与维持时间，不包括突发并发症时的延长处理。

## 5 研究进展与未来展望

随着免疫检查点抑制剂 (ICIs) 在临床中的广泛应用，CIP 相关研究不断深入，涵盖早期识别策略、影像与病理特征、免疫机制解析及规范化治疗体系的构建。在多学科协作推动下，CIP 的分级标准、影像学分型及临床管理路径逐步趋于完善，糖皮质激素联合免疫抑制剂的治疗策略也取得了积极进展。近年来，支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中免疫细

胞的定量与分型分析为 CIP 的个体化治疗提供了新的思路与潜在靶点。

未来研究应进一步阐明免疫细胞亚群在 CIP 发生发展过程中的具体作用机制，深入探索具有高敏感性与特异性的生物标志物及新型影像学技术，以提升早期诊断的准确性与及时性。同时，亟需开展多中心、大样本、前瞻性的临床研究，以优化糖皮质激素及二线免疫抑制剂的治疗方案，实现疗效与不良反应的平衡。针对重症或复发性 CIP 患者，应加快研发更安全、有效的免疫调节药物及综合治疗策略，以提升免疫治疗的整体安全性，最大化患者的获益。

## 参考文献:

- [1]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.
- [2]Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5 (7): 1043 - 1047.
- [3]Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of trials[J]. Chest, 2017, 152 (2): 271 - 281.
- [4]Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2016, 2 (12): 1607 - 1616.
- [5]Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: Real-world incidence, risk factors, and management practices across six health care centers in North Carolina[J]. Chest, 2021, 160 (2): 731 - 742.
- [6]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.
- [7]Okiyama N, Tanaka R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. Allergol Int, 2022, 71 (2): 169 - 178.
- [8]Yanagihara T, Tanaka K, Ota K, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte-mediated pleuritis followed by marked shrinkage of metastatic kidney cancer of the chest wall during nivolumab treatment[J]. Ann Oncol, 2017, 28 (8): 2038 - 2039.