

免疫检查点抑制剂治疗后发生免疫性肺炎的非小细胞肺癌患者多糖包被核心成分多配体聚糖蛋白-1水平分析

于潮晓 曲玲燕 马洪福 张亮 李春丽 刘文娟 冯佳丽 费建文

烟台市烟台山医院呼吸科, 烟台 264000

通信作者: 费建文, Email: yuchuchul@163.com

【摘要】 目的 分析免疫检查点抑制剂 (ICIs) 治疗后发生免疫性肺炎 (CIP) 的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的血清和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中多糖包被核心成分多配体聚糖蛋白-1水平。方法 前瞻性纳入烟台市烟台山医院 2021年9月至2023年6月接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者, 收集患者临床特征信息, 检测接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者血清和 BALF 中多糖包被核心成分 SDC-1 水平。结果 共纳入接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者 62 例, 其中 13 例 (21.0%) 发生 CIP (CIP 组), 49 例 (79.0%) 未发生 CIP (对照组)。CIP 组确诊 CIP 时血清 SDC-1 水平为 (276.24±127.06) ng/ml, 较治疗前明显升高 ($P<0.001$); 而对照组在 12 个月 ICIs 治疗后, 血清 SDC-1 水平为 (56.18±9.04) ng/ml, 较治疗前的血清 SDC-1 水平保持稳定, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 2 组血清 SDC-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。CIP 组确诊 CIP 时 BALF 中 SDC-1 水平为 (21.28±5.95) ng/ml, 较治疗前明显升高 ($P<0.001$); 而对照组在 12 个月 ICIs 治疗后, BALF 中 SDC-1 水平为 (6.20±0.76) ng/ml, 较治疗前的 BALF 中 SDC-1 水平保持稳定, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 2 组 SDC-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。结论 多糖包被降解标志物 SDC-1 在 CIP 组与对照组中的表达水平存在差异, 提示其可能作为预测 CIP 的生物标志物, 并为靶向保护肺内皮屏障功能提供潜在的治疗策略。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 多糖包被; 免疫性肺炎; 多配体聚糖蛋白-1; 免疫检查点抑制剂

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202103020264)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20250305-0089

Analysis of levels of the glycolyx core component syndecan-1 in non-small cell lung cancer patients developing immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis

Yu Chaoxiao, Qu Lingyan, Ma Hongfu, Zhang Liang, Li Chunli, Liu Wenjuan, Feng Jiali, Fei Jianwen

Department of Respiratory Medicine, Yantai Yantaishan Hospital, Yantai 264000, China

Corresponding author: Fei Jianwen, Email: yuchuchul@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the levels of the glycolyx core component

syndecan-1 in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of NSCLC patients who developed checkpoint inhibitor-related pneumonitis (CIP) following immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy. **Methods** A total of 62 NSCLC patients treated with ICIs at Yantai Mountain Hospital, Yantai City, from September 2021 to June 2023 were prospectively enrolled. The clinical characteristic information of patients were collected, and the levels of SDC-1, a polysaccharide coated core component, in the serum and BALF of NSCLC patients receiving ICIs treatment were detected. **Results** Of the 62 patients, 13 (21.0%) developed CIP (CIP group) and 49 (79.0%) did not (control group). In the CIP group, serum SDC-1 levels at CIP onset increased significantly to 276.24 ± 127.06 ng/ml compared to baseline ($P < 0.001$). In contrast, SDC-1 levels in the control group remained stable after 12 months of ICI therapy (56.18 ± 9.04 ng/ml vs. baseline, $P > 0.05$). Post-treatment, serum SDC-1 levels were significantly higher in the CIP group than in controls ($P < 0.001$). Similarly, BALF SDC-1 levels in the CIP group rose significantly to 21.28 ± 5.95 ng/ml at CIP onset ($P < 0.001$), whereas levels in the control group remained unchanged after 12 months (6.20 ± 0.76 ng/ml, $P > 0.05$). Post-treatment BALF SDC-1 levels also differed significantly between groups ($P < 0.001$). **Conclusion** The glycocalyx degradation marker SDC-1 shows distinct expression patterns in CIP versus non-CIP NSCLC patients, suggesting its potential as a predictive biomarker for CIP and as a target for strategies to preserve pulmonary endothelial barrier function.

【Key words】 Cancer, non-small cell lung; Glycocalyx; Immune checkpoint inhibitors; Syndecan-1; Checkpoint inhibitor - related pneumonitis

Fund program: Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (202103020264)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20250305-0089

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其高发病率和高死亡率对公共卫生构成了严重的威胁,其中约85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1-2]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),尤其是程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)和程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂,在临床应用中显著改善了NSCLC患者的总生存时间^[3]。这些药物通过阻断免疫抑制信号,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答,从而实现抗肿瘤作用。然而,ICIs在增强抗肿瘤免疫应答和改善肺癌临床疗效的同时,常引发免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),其中

免疫性肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)因其高致死率和机制不明,成为限制ICIs临床应用的重要因素^[4-7]。目前,CIP的病理机制研究多聚焦于T细胞过度活化介导的肺泡上皮损伤,例如细胞毒性CD8⁺T细胞浸润及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等促炎因子释放^[8]。然而,血管内皮屏障功能障碍在CIP发生发展中的作用长期未被重视。作为肺部微环境稳态的核心调控者,血管内皮细胞不仅构成物质交换的物理屏障,还通过分泌细胞因子参与免疫调节。覆盖于内皮细胞表面的多糖包被是由糖蛋白、蛋白聚糖和糖胺聚糖组成的一种细胞外结构,覆盖在血管内皮细胞的表面,可通过整合机械信号与化学信号调控血管通透性、炎症细胞

黏附及免疫细胞活化^[4,9]。其中,多配体聚糖蛋白-1(syndecan-1,SDC-1)属于多糖包被的核心蛋白结构^[10]。研究表明,多糖包被的损伤与多种炎症性疾病(如急性肺损伤、脓毒症)的发生密切相关^[11-12],但其在ICIs诱发的CIP中的作用尚不清楚。基于此,研究推测在肺癌免疫治疗过程中,ICIs可能通过破坏多糖包被的完整性,导致血管通透性异常增加及局部免疫过度活化,进而驱动CIP的发生发展。本研究旨在通过系统性分析,探讨在NSCLC患者接受ICIs治疗后,发生CIP与未发病者的血清及支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中SDC-1表达水平的差异性。

资料及方法

一、研究对象

1. 纳入标准

(1)确诊为NSCLC患者,无手术指征,未接受肺部放射治疗。(2)接受标准肺癌相关免疫药物(PD-L1或PD-1抑制剂)治疗。(3)患者均有可评估的靶病灶。

2. 排除标准

(1)合并不可控制的自身免疫性疾病;(2)合并不可控制的慢性肺部疾病患者,如肺间质纤维化、长期肺部感染或阻塞性肺炎等;(3)结构性肺病患者。

3. 病例选取

根据纳入和排除标准,前瞻性纳入烟台市烟台山医院2021年9月至2023年6月接受ICIs治疗的NSCLC患者共62例。本研究均获得患者或其亲属知情同意,并通过烟台山医院医学伦理委员会审核通过(伦理批号:烟台山伦准2025068号)。

二、方法

1. 收集患者临床特征信息

通过烟台山医院电子病历系统及前瞻性随访,收集62例接受ICIs治疗的NSCLC患者

临床资料,包括:(1)人口统计学信息,包括年龄、性别;(2)体能状态,采用美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分量表(0~5分);(3)吸烟状况;(4)慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)病史;(5)肿瘤特征,包括病理学类型、PD-L1表达水平、临床分期、转移部位数量。由2名研究人员采用双盲法录入数据,差异项经原始病历复核后修正,缺失数据予以排除。

2. 标本采集

基线样本采集于所有患者确诊NSCLC时(治疗前)。发生CIP的患者在确诊CIP后48h内进行二次采样,未发生CIP的患者则于ICIs治疗至12个月后进行随访二次样本采集。采集的样本包括外周静脉血(分离血清后冻存于-80℃)和BALF(离心取上清液保存)。

3. 患者血清和BALF中多糖包被标志物SDC-1水平检测

采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)进行定量分析,实验过程中每批次均加入标准品及空白对照,确保检测变异系数(CV)<10%。

三、统计学方法

采用Excel建立数据库并专人进行数据录入与整理,所有数据通过SPSS 20.0软件对数据进行深入统计分析。计数资料以频数和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. NSCLC患者62例临床特征比较

接受ICIs治疗的NSCLC患者62例中,治疗期间出现CIP患者13例(21.0%),纳入CIP组;治疗12个月后未出现CIP患者49例(79.0%),纳入对照组。

在62例接受ICIs治疗的肺癌患者中,男

38例,女24例,≤65岁和>65岁患者分别为46和16例。ECOG评分量表中,评分0~1分患者44例,2分患者18例;不吸烟者与吸烟或既往吸烟者分别为31、31例;既往有COPD病史的患者为23例,无该病史的为39例。病理学类型中,鳞癌为26例,非鳞癌为36例;PD-L1表达水平情况中,<1%、1%~50%、>50%分别为6、51、5例;临床分期Ⅲ、Ⅳ期分别为16、46例,转移部位数量中,1~2、≥3个分别为50、12例。年龄、既往COPD病史、病理学类型在CIP组和对照组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2. CIP组和对照组治疗前后血清SDC-1水平比较

研究结果显示,CIP组与对照组在治疗前的血清SDC-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CIP组确诊CIP时血清SDC-1水平为(276.24 ± 127.06)ng/ml,较治疗前明显升高($P<0.001$);而对照组在12个月ICIs治疗后,血清SDC-1水平为(56.18 ± 9.04)ng/ml,较治疗前的血清SDC-1水平保持稳定,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组血清SDC-1水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表2。

3. CIP组和对照组治疗前后BALF中SDC-1水平比较

研究结果显示,CIP组与对照组在治疗前的BALF中SDC-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CIP组确诊CIP时BALF中SDC-1水平为(21.28 ± 5.95)ng/ml,较治疗前明显升高($P<0.001$);而对照组在12个月ICIs治疗后,BALF中SDC-1水平为(6.20 ± 0.76)ng/ml,较治疗前的BALF中SDC-1水平保持稳定,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组SDC-1水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表3。

讨论

以PD-1和PD-L1为靶向的单克隆抗体

通过阻断免疫检查点通路,在NSCLC等多种恶性肿瘤治疗中展现出显著的临床获益^[13]。但ICIs引发的irAEs可累及多器官系统,发生率较高毒性反应的为皮肤毒性(10%~30%)、消化系统毒性(1%~15%)和肺部并发症(5%~10%)等^[14-15]。但是肺部并发症虽发生率较低,却是导致ICIs治疗中断甚至患者死亡的主要风险因素,CIP作为致命性并发症,重症患者的死亡率高达35%^[16]。目前,CIP的临床诊断主要依赖非特异性影像学特征和临床排除法,但缺乏可量化评估的生物标志物,导致早期识别困难及治疗延迟,严重影响患者预后^[17]。越来越多的研究提示,血管内皮表面的多糖包被层作为细胞外基质的重要组成部分,在维护肺部微环境的稳态中发挥着至关重要的作用^[10],并可能在免疫介导的肺损伤中发挥关键作用。多糖包被作为覆盖于血管内皮屏障的重要组分,在调控细胞黏附、炎症反应及免疫稳态中发挥重要作用,但其在ICIs治疗过程中对肺内皮屏障功能的调控机制及其与CIP的关联尚未阐明。多糖包被核心组分SDC-1已被证实可通过脱落参与内皮损伤和炎症级联反应^[18]。值得注意的是,ICIs诱导的过度T细胞激活,可以引发肺组织内血管内及肺泡上皮的屏障破坏,这一过程与多糖包被的完整性受损可能存在潜在关联。基于上述理论,本研究创新的聚焦于多糖包被核心成分SDC-1在CIP中的表达,通过检测血清及BALF样本中SDC-1水平,为CIP的早期诊断和病理机制研究提供新的理论依据,同时探索基于多糖包被保护的干预策略以优化免疫治疗安全性。

本研究结果显示,在接受ICIs治疗的NSCLC患者中,年龄>65岁($P=0.037$)、合并COPD($P=0.040$)和病理学类型为非鳞癌($P=0.029$)在CIP组和对照组间比较,差异有统计学意义,与既往研究结果一致^[19-20],而PD-L1表达水平、性别、ECOG评分、吸烟史等

表1 NSCLC患者62例临床特征比较[例(%)]

临床特征	总例数 (n=62)	CIP组 (n=13)	对照组 (n=49)	$\chi^2_{\text{组间}}$ 值	$P_{\text{组间}}$ 值
年龄 (岁)				2.13	0.037
≤65	46 (74.2)	7 (53.8)	39 (79.6)		
>65	16 (25.8)	6 (46.2)	10 (20.4)		
性别				0.44	0.509
男	38 (61.3)	9 (69.2)	29 (59.2)		
女	24 (38.7)	4 (30.8)	20 (40.8)		
ECOG (分)				0.28	0.595
0~1	44 (71.0)	10 (76.9)	34 (69.4)		
2	18 (29.0)	3 (23.1)	15 (30.6)		
吸烟状况				0.10	0.756
无	31 (50.0)	6 (46.2)	25 (51.0)		
有 (包含已戒)	31 (50.0)	7 (53.8)	24 (49.0)		
既往 COPD 病史				4.21	0.040
有	23 (37.1)	8 (61.5)	15 (30.6)		
无	39 (62.9)	5 (38.5)	34 (69.4)		
病理学类型				4.76	0.029
鳞癌	26 (41.9)	2 (15.4)	24 (49.0)		
非鳞癌	36 (58.1)	11 (84.6)	25 (51.0)		
PD-L1 表达水平				4.98	0.083
<1%	6 (9.7)	1 (7.7)	5 (10.2)		
1%~50%	51 (82.2)	9 (69.2)	42 (85.7)		
>50%	5 (8.1)	3 (23.1)	2 (4.1)		
临床分期				0.21	0.646
III	16 (25.8)	4 (30.8)	12 (24.5)		
IV	46 (74.2)	9 (69.2)	37 (75.5)		
转移部位数量 (个)				0.17	0.683
1~2	50 (80.6)	11 (84.6)	39 (79.6)		
≥3	12 (19.4)	2 (15.4)	10 (20.4)		

注：NSCLC：非小细胞肺癌；CIP：免疫性肺炎；ECOG：美国东部肿瘤协作组；COPD：慢性阻塞性肺疾病；PD-L1：程序性死亡配体1

表2 CIP组和对照组治疗前后血清SDC-1水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CIP组	54.66±5.11	276.24±127.06*	12.28	<0.001
对照组	56.44±8.59	56.18±9.04 [#]	-0.14	0.884
<i>t</i> 值	-0.71	6.28		
<i>P</i> 值	0.480	<0.001		

注：*CIP确诊后的检测数据；[#]12个月ICIs治疗后的检测数据

表3 CIP组和对照组治疗前后BALF中SDC-1水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CIP组	6.07±0.43	21.28±5.95*	17.6	<0.001
对照组	6.22±0.72	6.20±0.76 [#]	-0.15	0.882
<i>t</i> 值	-0.72	9.19		
<i>P</i> 值	0.476	<0.001		

注：*CIP确诊后的检测数据；[#]12个月ICIs治疗后的检测数据

其他临床特征在CIP组和对照组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。原因可能如下:(1)高龄患者免疫稳态失衡和肺组织修复能力下降,可能加剧ICIs相关毒性;(2)COPD患者的慢性炎症微环境可能通过上调基质金属蛋白酶表达,使多糖包被更易受ICIs诱导的二次损伤;(3)病理学类型为非鳞癌患者可能由于肿瘤微环境中免疫细胞浸润模式和分子特征差异,对ICIs的毒性更为敏感。但是,受限于当前样本量较小,CIP组仅纳入13例患者,研究未能进行多因素分析校正基线临床特征差异对结果的潜在影响。此外,研究观察到PD-L1高表达(>50%)患者CIP发生率(23.1%)呈现升高趋势,但组间差异无统计学意义($P=0.083$),也可能原因是受限于样本量,需扩大队列进一步验证。

本研究结果还显示,CIP组确诊CIP时血清SDC-1水平较治疗前显著升高,且显著高于对照组12个月治疗后水平($P<0.001$);

CIP组确诊CIP时BALF中SDC-1水平较治疗前显著升高,且显著高于对照组12个月治疗后($P<0.001$)。血清和BALF中SDC-1水平的同步升高提示,SDC-1可能通过双重机制参与CIP病理进程,如下:(1)血清SDC-1水平的升高可能反映全身性内皮损伤及糖萼脱落加剧,这与既往研究提出的SDC-1作为血管完整性标志物的功能一致^[21];(2)BALF中SDC-1水平的升高及其更高的组间效应量提示,SDC-1在肺局部炎症微环境中的特异性释放,可能与肺泡上皮屏障破坏及免疫细胞浸润直接相关^[22]。同时,2组治疗前SDC-1水平的无差异性排除了治疗前个体异质性的干扰,强化了SDC-1作为CIP诊断标志物的特异性。而BALF中SDC-1的效应量显著高于血清指标,可能源于其在损伤局部的富集特性,这一发现为临床样本选择提供了重要依据,尽管血清检测更易实施,但BALF中SDC-1可能具有更高的病理指示价值。

综上所述,本研究分析了接受ICIs治疗后的NSCLC发生CIP患者与未发生CIP患者的多糖包被水平核心成分SDC-1水平,结果显示多糖包被降解标志物SDC-1水平在2组间存在差异,提示其可能作为预测CIP的生物标志物,为CIP的早期识别提供了新型分子靶点,并为靶向保护肺内皮屏障功能和探索肺血管内皮保护及间质重塑干预提供潜在的治疗策略,同时,研究结果对优化NSCLC免疫治疗方案、减少不良反应也具有重要临床意义。但本研究也有不足之处,由于研究样本量有限,可能导致统计效能不足或效应值高估,且未纳入其他多糖包被组分(如硫酸乙酰肝素)的动态分析,未来需通过扩大队列验证并建立纵向监测体系,整合多糖包被降解产物与免疫动态指标的时序性变化数据,明确其与肺间质水肿、纤维化转化的因果关系;同时结合代谢组学与单细胞空间转录组技术,系统探讨其损伤微环境中内皮细胞与免疫细胞相互作用的分子机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 于潮晓:课题选定和框架设计、论文修改、经费支持;曲玲燕:项目协调和进度管理、试验材料收集和处理;马洪福:统计学分析、实验结果解读;张亮、李春丽:文献查阅、理论框架构思;刘文娟:数据采集和整理、标本收集和处理;冯佳丽:试验数据解释、论文撰写;费建文:论文修改、论文审阅

参 考 文 献

- [1] Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO clinical practice guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (12): 1637-1642. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
- [2] 黄武浩,岳东升.非小细胞肺癌外科及辅助技术的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2025,32(1):8-15. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20241030-0268.
- [3] Guo X, Chen S, Wang X, et al. Immune-related pulmonary toxicities of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: diagnosis, mechanism, and treatment strategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1138483. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1138483.
- [4] Huang X, Lu F, Tian H, et al. Association between plasma glycocalyx component levels and poor prognosis in severe influenza type A (H1N1) [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 163. DOI: 10.1038/s41598-021-04146-2.
- [5] Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (11): 1999-2006. DOI: 10.1200/JCO.22.01990.
- [6] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [7] 郭佳禄,杨宇.双免疫检查点特异性抗体在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2024,31(7):407-415. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0166.
- [8] Svedova J, Ménoret A, Mittal P, et al. Therapeutic blockade of CD54 attenuates pulmonary barrier damage in T cell-induced acute lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313 (1): L177-L191. DOI: 10.1152/ajplung.00050.2017.
- [9] Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function: the endothelial glycocalyx [J]. *Transl Res*, 2022, 247: 158-167. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.03.014.
- [10] Wang Y, Ou R, Du W, et al. In situ bioorthogonal repair of the vascular endothelium glycocalyx to treat acute lung injury [J]. *Small*, 2024, 20 (49): e2405092. DOI: 10.1002/sml.202405092.
- [11] Kravitz MS, Kattouf N, Stewart IJ, et al. Plasma for prevention and treatment of glycocalyx degradation in trauma and sepsis [J]. *Crit Care*, 2024, 28 (1): 254. DOI: 10.1186/s13054-024-05026-7.
- [12] LaRivière WB, Schmidt EP. The pulmonary endothelial glycocalyx in ARDS: acritical role for heparan sulfate [J]. *Curr Top Membr*, 2018, 82: 33-52. DOI: 10.1016/bs.ctm.2018.08.005.
- [13] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer

- therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450–461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [14] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, 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): 4073–4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440.
- [15] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158–168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [16] 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.
- [17] De Miguel M, Calvo E. Clinical Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326–333. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.004.
- [18] Oshima K, King SI, McMurtry SA, et al. Endothelial heparan sulfate proteoglycans in sepsis: the role of the glycocalyx [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47(3): 274–282. DOI: 10.1055/s-0041-1725064.
- [19] Zhai X, Zhang J, Tian Y, et al. The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 599–611. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0102.
- [20] Corbaux P, Maillet D, Boespflug A, et al. Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 121: 192–201. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.027.
- [21] Qiu Y, Ouyang Z, Zhong J, et al. Syndecan-1 as a predictor of vulnerable atherosclerotic plaques [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1415788. DOI: 10.3389/fcell.2024.1415788.
- [22] Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, et al. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.

(收稿日期:2025-03-05)

(本文编辑:赵海)