



## · 专家述评 ·



陈东芹，博士、博士后、主任医师、上海交通大学医学院博士研究生导师，现任上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科行政副主任。担任教育部学位中心学位论文评审专家，国家自然科学基金、中国博士后科学基金评审专家；此外，还担任国家药品独立数据监查委员会（IDMC）委员，中国医师协会肿瘤医师分会肺癌学组、多原发/不明原发灶肿瘤学组委员，中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌、小细胞肺癌、血管靶向治疗专家委员会委员，中国抗癌协会整合肿瘤肾脏病专业委员会委员，上海市医学会肿瘤专委会青年委员会副主任委员，长三角肿瘤专科联盟专家委员会常务副秘书长及理事，上海市抗癌协会疑难肿瘤、抗肿瘤药物安全管理专业委员会委员。承担国家自然科学基金项目3项、省部级课题3项。以第一作者/通信作者在*Drug Resistance Updates*、*Molecular Cancer*等期刊发表论文10余篇。

# 免疫相关不良事件中糖皮质激素及免疫抑制剂管理策略对患者生存结局的影响：系统评价与Meta分析

兰欣悦，周奕成，陈东芹

上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科，上海 200032

[摘要] 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）已经彻底革新了肿瘤治疗，但其应用常伴随免疫相关不良事件（immune-related adverse event, irAE），需要使用糖皮质激素或二线免疫抑制剂予以处理。然而，这些治疗策略对irAE患者预后的影响及其机制尚不清楚。本系统评价与Meta分析旨在评估irAE患者中糖皮质激素及二线免疫抑制剂的使用对生存结局的影响。检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、SinoMed、CNKI、万方数据库，纳入近10年（至2025年5月）发表的关于ICI相关irAE患者中激素及免疫抑制剂使用对生存结局影响的观察性研究（回顾性/前瞻性队列、病例对照研究）及随机对照试验的事后分析。由两名研究者独立完成文献筛选、数据提取与文献质量评价，采用R语言进行Meta分析。本研究已在PROSPERO上注册（注册号：1144835）。共纳入11篇文献，涉及7 255例患者。Meta分析结果显示irAE患者中，激素使用vs未使用在总生存期（overall survival, OS）（HR=0.73, 95% CI: 0.45~1.18）及无进展生存期（progression-free survival, PFS）（HR=0.68, 95% CI: 0.00~98.01）方面差异均无统计学意义。在post-irAE OS（HR=0.95, 95% CI: 0.92~0.98）及post-irAE PFS（HR=0.96, 95% CI: 0.94~0.99）分析中，累积糖皮质激素剂量增加呈轻度保护性趋势。二线免疫抑制剂联合使用相比激素单用，在post-irAE OS（HR=1.40, 95% CI: 1.11~1.76）及post-irAE PFS（HR=1.32, 95% CI: 1.08~1.62）中显著增加疾病进展或死亡风险。敏感性分析显示，主要显著结果具有良好稳健性。当前证据提示，ICI相关irAE患者中，激素管理策略对生存结局的影响存在差异。累积激素剂量增加未表现为危险因素，二线免疫抑制剂联合使用可能增加生存风险。未来需进一步优化irAE管理策略，平衡免疫抑制治疗风险与抗肿瘤疗效，并通过前瞻性研究进一步验证。

基金项目：无。

利益冲突：作者均声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：兰欣悦，周奕成，陈东芹，等。免疫相关不良事件中糖皮质激素及免疫抑制剂管理策略对患者生存结局的影响：系统评价与Meta分析[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(10): 906-919.

Funding: no.

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: LAN X Y, ZHOU Y C, CHEN D Q. Survival impact of corticosteroid and immunosuppressant management strategies for immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor-treated patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Chin Oncol, 2025, 35(10): 906-919.

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 糖皮质激素; 免疫抑制剂; 生存结局; Meta分析; 系统评价  
中图分类号: R730.51 文献标志码: A  
DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.10.002

**Survival impact of corticosteroid and immunosuppressant management strategies for immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor-treated patients: a systematic review and meta-analysis** LAN Xinyue, ZHOU Yicheng, CHEN Dongqin (Department of Medical Oncology, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Dongqin E-mail: drdqchen@163.com

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized cancer therapy, but their use is frequently complicated by immune-related adverse events (irAEs), which often require management with corticosteroids or additional immunosuppressive agents. The prognostic impact of these therapeutic strategies in the setting of irAEs has not been systematically elucidated. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the impact of corticosteroid (CS) and second-line immunosuppressant (IM) use on survival outcomes among patients who developed irAEs during ICI therapy. Following a preregistered protocol (PROSPERO CRD1144835), we systematically searched PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, SinoMed, CNKI and Wanfang to identify studies published in the past 10 years (up to May 2025) reporting on the association between CS and IM use and survival outcomes in ICI-treated patients with irAEs. Two reviewers independently performed study selection, data extraction, and quality assessment. Meta-analyses were performed using R software. A total of 11 studies comprising 7 255 patients were included. Meta-analysis showed that CS use versus no use was not significantly associated with overall survival (OS) (HR=0.73, 95% CI: 0.45-1.18) or progression-free survival (PFS) (HR=0.68, 95% CI: 0.00-98.01). For post-irAE survival outcomes, higher cumulative CS dose (per 1 000 mg increment) was associated with a mild protective effect on post-irAE OS (HR=0.95, 95% CI: 0.92-0.98) and post-irAE PFS (HR=0.96, 95% CI: 0.94-0.99). In contrast to CS alone, IM use in combination with CS was associated with significantly increased risk of disease progression or death for post-irAE OS (HR=1.40, 95% CI: 1.11-1.76) and post-irAE PFS (HR=1.32, 95% CI: 1.08-1.62). Sensitivity analyses demonstrated good robustness of the main significant results. Current evidence suggests that CS and IM management strategies may differentially affect survival outcomes in patients with irAEs following ICI therapy. Increased cumulative CS dose is not associated with worse outcomes, whereas the addition of second-line IMs may increase the risk of adverse survival outcomes. Further prospective studies are warranted to optimize irAE management strategies and to balance the risks of immunosuppressive therapy with anticancer efficacy.

[Key words] Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events; corticosteroids; Immunosuppressants; Survival outcomes; Meta-analysis; Systematic review

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 已广泛应用于肿瘤治疗, 并显著改善了多种肿瘤患者的预后<sup>[1-3]</sup>。通过激活机体免疫系统增强抗肿瘤反应, ICI促进了T淋巴细胞活化, 但同时也打破了免疫耐受, 导致免疫相关性炎症反应, 即免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE)<sup>[4]</sup>。irAE几乎可累及任何器官, 包括常见的皮肤炎症、肺炎、结肠炎、肝炎、垂体炎等, 临床表现具有高度异质性, 严重时甚至可危及生命<sup>[5]</sup>。对于2级及以上irAE, 糖皮质激素是基础的常用治疗药物。而激素依赖性 (如减量过程中复发) 或激素难治性irAE, 常需联合二线免疫抑制剂治疗<sup>[6]</sup>。

已有研究表明, 肿瘤患者irAE的发生与更高的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 及更长的生存期相关<sup>[7-9]</sup>。而针对用于irAE管理的免疫抑制治疗, 由于其在机制上可能对抗ICI的免疫激活效应, 长期以来亦存在一定担忧。根据一些文献报道, 高剂量激素或早期使用激素可能

与较差的生存结局相关<sup>[10-11]</sup>。因此, 合理制定激素使用策略对irAE管理至关重要。

目前, 关于激素用于irAE管理与患者生存结局关系的研究逐渐增多, 但研究结果不一, 且大多数研究样本量较小, 其结论的可信度有限。既往Meta分析根据激素使用指征区分后发现, 糖皮质激素用于治疗肿瘤相关并发症 (如支持治疗和脑转移), 患者生存预后较差; 而用于管理irAE时, 对生存结局的影响并不明显<sup>[12-14]</sup>。这些Meta分析大多未能系统呈现激素使用的关键特征 (如剂量、使用时机、是否联合二线免疫抑制剂), 更缺乏对联合免疫抑制剂使用与生存结局关系的综合评价。其研究重点亦多聚焦于激素使用与ICI整体生存结局的关系, 存在激素使用与irAE效应混杂的问题; 而irAE本身作为独立的生存获益因素, 可能对患者生存结局产生重要影响。

因此, 本研究拟通过系统评价与Meta分析, 尝试探索激素及免疫抑制剂使用 (剂量、疗程、是否联合二线免疫抑制剂) 在irAE亚组中

的生存影响, 为优化临床irAE治疗策略提供循证医学依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索策略

本研究已在PROSPERO上注册(注册号: 1144835)。检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、SinoMed、CNKI和万方数据库, 时限2015年5月—2025年5月。采用主题词和自由词相结合的方式检索, 根据具体数据库检索情况调整检索策略。英文检索词: immune checkpoint inhibitors、corticosteroid、immune-related adverse events、survival。PubMed检索策略: (immune checkpoint inhibitors [MeSH Terms]) OR (immune checkpoint inhibitor\* [Title/Abstract]) OR (immune checkpoint blocker\* [Title/Abstract]) OR (PD-1 inhibitor\* [Title/Abstract]) OR (CTLA-4 inhibitor\* [Title/Abstract]) OR (PD-L1 inhibitor\* [Title/Abstract]) AND ("corticosteroid\*" [Title/Abstract] OR "adrenal cortex hormones" [Mesh] OR "glucocorticoid\*" [Title/Abstract] OR "immunosuppressive agent\*" [Title/Abstract] OR "immunosuppressant\*" [Title/Abstract]) AND ("immune-related adverse events" [Title/Abstract] OR "irAEs" [Title/Abstract] OR "immune-mediated adverse events" [Title/Abstract] OR "immune-related toxicity" [Title/Abstract]) AND ("survival" [Title/Abstract] OR "overall survival" [Title/Abstract] OR "progression-free survival" [Title/Abstract] OR "PFS" [Title/Abstract] OR "OS" [Title/Abstract] OR "DFS" [Title/Abstract] OR "prognosis" [MeSH] OR "survival" [MeSH] OR "progression-free survival" [MeSH]) AND (y\_10 [Filter])。SinoMed检索策略: ① ("免疫抑制剂" [不加权:扩展]) OR "糖皮质激素类" [不加权:扩展]) AND "免疫检查点抑制剂/副作用/中毒/毒性" [不加权:扩展]; ② 预后; ③ ("结果评价, 卫生保健" [不加权:扩展]) OR "存活率分析" [不加权:扩展], 最后合并检索: (#2) OR (#3) AND (#1)。

### 1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准: ① 公开发表的关于肿瘤患者ICI治疗后发生irAE, 且涉及糖皮质激素及二线免疫抑制剂在irAE管理中的相关研究; ② 报告总生存期(overall survival, OS)、无进展

生存期(progression-free survival, PFS)、风险比(hazard ratio, HR)值及95%置信区间(confidence interval, CI)等数据的全文。排除标准: ① 仅提供单因素回归分析结果, 缺乏多因素回归结果或无法转化为HR及95% CI; ② 未报告生存结局数据; ③ Meta分析、综述、个案、病例报告、专家共识等非原始研究; ④ 重复发表及无法获取全文的文献; ⑤ 非中英文文献; ⑥ 低质量研究。

### 1.3 文献资料提取

使用参考文献管理工具EndNote 20去重后对文献进行筛选。2名研究者根据题目和摘要初筛, 剔除不符合纳入标准的文献, 对初筛文献全文进一步评估, 若存在意见不一致, 通过讨论达成一致。在文献筛选和资料提取过程中, 所有纳入的研究均报告了多变量回归HR及其95% CI。对于缺失此类数据的文献, 我们直接排除了这些文献。最终纳入的文献由2名研究者采用统一的Excel表格进行数据提取(数据模板见附录I), 提取内容包括:

① 研究基本信息: 文献标题、第一作者、研究类型、研究国家、发表年份、样本量、中位随访时间; ② 研究特征: 患者肿瘤类型、ICI种类、糖皮质激素管理策略、二线免疫抑制剂使用情况、生存结局[PFS、OS、irAE之后(post-irAE) OS、post-irAE PFS]的HR及95% CI。

### 1.4 文献质量评价

2名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)独立完成质量评价, 从研究人群的选择、组间可比性、暴露因素三方面进行评价, 总分 $\geq 7$ 分的文献被认为文献质量较高。对于纳入的随机对照试验的事后生存分析研究因其采用Cohort式分析方法, 亦参照NOS标准进行质量评价。

### 1.5 统计学处理

Meta分析采用R4.4.3进行。初步数据整理和变量标准化在Excel中完成, 包括提取HR及95% CI, 统一变量定义。异质性检验采用Cochran's Q检验, 结合 $I^2$ 统计量评估异质性程度, 若 $P > 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$ , 表明研究间异质性低, 采用固定效应模型; 若 $P \leq 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$ , 表明异质性较大, 采用随机效应模型。森林图的详细数据, 包括每个研究的HR、95% CI和权重, 以及合并效应量, 见补充材料附录I。采用Egger回归法和Begg秩相关法对文献发表偏倚进行评估。若 $P \geq 0.05$ , 则认为无明显发表偏倚; 若 $P < 0.05$ ,

则认为存在发表偏倚。通过改变效应模型以及Leave-One-Out分析(LOO分析)逐一剔除每篇纳入文献的方法对文献进行敏感性分析。所有分析均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对于研究数量较少或数据无法合并的危险因素,采用描述性评价。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据预先制定的纳入排除标准和文献检索策略,初步检索出文献1 247篇,剔除重复文献后剩余942篇,经逐层筛选后最终纳入11篇文献,文献筛选流程图见图1。

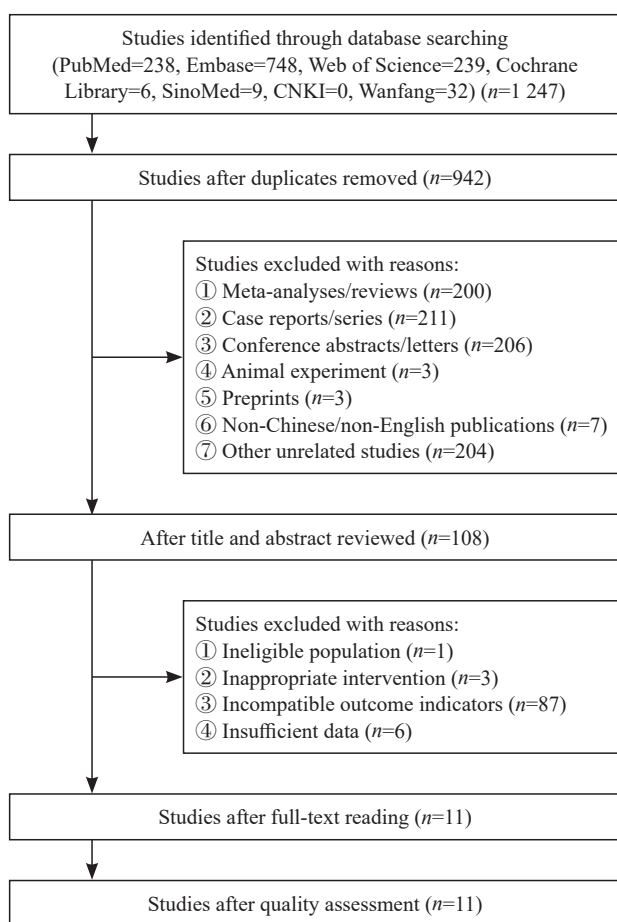


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flowchar

### 2.2 文献特征与方法学质量评价结果

共纳入11篇文献,总样本量7 255例,其中两篇文献为前瞻性临床试验的事后分析。ICI药物以抗程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单药为

主,约1/3部分接受纳武利尤单抗+伊匹单抗联合治疗。大部分纳入研究的NOS评分 $\geq 7$ 分,整体质量较高。纳入文献的基本特征及质量评价结果见表1,糖皮质激素和免疫抑制剂使用特征见表2。

### 2.3 激素使用的Meta分析

#### 2.3.1 OS的Meta分析

2篇文献<sup>[19, 23]</sup>报告了irAE后使用糖皮质激素对肿瘤患者生存结局OS的影响。研究间不存在统计学异质性( $I^2=0\%$ ,  $P>0.10$ ),因此采用固定效应模型进行分析。结果显示,糖皮质激素使用组与未使用组在OS方面差异无统计学意义(HR=0.73, 95% CI: 0.45~1.18,  $P>0.05$ ;图2A)。

#### 2.3.2 PFS的Meta分析

2篇文献<sup>[19, 23]</sup>报告了irAE后使用糖皮质激素对肿瘤患者PFS的影响。研究间存在异质性( $I^2=63.2\%$ ,  $P<0.10$ ),因此采用随机效应模型进行分析。结果显示,糖皮质激素使用组与未使用组在PFS方面差异无统计学意义(HR=0.68, 95% CI: 0.00~98.01,  $P<0.05$ ;图2B)。

### 2.4 激素累积剂量

#### 2.4.1 post-irAE OS的Meta分析

2篇文献<sup>[21, 24]</sup>共7项研究[1项真实世界研究和6项RCT次级分析(CheckMate 067、142、214、648、743、9LA)],评估了累积糖皮质激素剂量(每增加1 000 mg)对post-irAE患者OS的影响。研究间不存在异质性( $I^2=0\%$ ,  $P>0.10$ ),因此采用固定效应模型进行分析。结果显示,激素剂量增加与post-irAE OS呈显著负相关(HR=0.95, 95% CI: 0.92~0.98,  $P<0.05$ ;图3A)。

#### 2.4.2 Post-irAE PFS的Meta分析

2篇文献<sup>[21, 24]</sup>共7项研究,评估了累积糖皮质激素剂量(每增加1 000 mg)对post-irAE PFS的影响。研究间不存在异质性( $I^2=38.4\%$ ,  $P>0.10$ ),因此采用固定效应模型进行分析。结果显示,激素剂量增加与post-irAE PFS呈负相关(HR=0.96, 95% CI: 0.94~0.99,  $P<0.05$ ;图3B)。

### 2.5 二线免疫抑制剂联合使用

#### 2.5.1 OS的Meta分析

3篇文献<sup>[20, 22, 24]</sup>共8项研究[2项真实世界研究和6项RCT次级分析(CheckMate 067、142、214、648、743、9LA)],评估了二线免疫抑制剂联合糖皮质激素使用对OS的影响。研

究间存在异质性 ( $I^2=66.1\%$ ,  $P<0.10$ ), 因此采用随机效应模型进行分析。结果显示, 二线免疫抑制剂联合使用与激素单用在OS方面差异无统计学意义 ( $HR=1.66$ , 95% CI: 0.82~3.34,  $P>0.05$ , 图4A)。

### 2.5.2 PFS的Meta分析

3篇文献<sup>[20, 22, 24]</sup>共8项研究, 评估了二线免疫抑制剂联合糖皮质激素使用对PFS的影响。研究间存在异质性 ( $I^2=48.2\%$ ,  $P<0.10$ ), 因此采用随机效应模型进行分析。结果显示, 二线免疫抑制剂联合使用与激素单用在PFS方面差异无统计学意义 ( $HR=1.24$ , 95% CI: 0.80~1.91,  $P>0.05$ ; 图4B)。

### 2.5.3 post-irAE OS的Meta分析

2篇文献<sup>[21, 24]</sup>共7项研究, 评估了二线免疫抑制剂联合糖皮质激素使用对post-irAE OS的影响。研究间不存在异质性 ( $I^2=42.5\%$ ,  $P>0.10$ ), 因此采用固定效应模型进行分析。结果显示, 二线免疫抑制剂联合使用相比激素单用在post-irAE OS方面差异有统计学意义, 二线免疫抑制剂使用组的死亡风险增加 ( $HR=1.40$ , 95% CI: 1.11~1.76,  $P<0.05$ ; 图4C)。

### 2.5.4 Post-irAE PFS的Meta分析

2篇文献<sup>[21, 24]</sup>共7项研究, 评估了二线免疫

抑制剂联合糖皮质激素使用对post-irAE PFS的影响。研究间不存在异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P>0.10$ ), 因此采用固定效应模型进行分析。结果显示, 二线免疫抑制剂联合使用相比激素单用在post-irAE PFS方面差异有统计学意义, 二线免疫抑制剂使用组的疾病进展或死亡风险增加 ( $HR=1.32$ , 95% CI: 1.08~1.62,  $P<0.05$ ; 图4D)。

## 2.6 描述性分析结果

除纳入Meta分析的研究外, 另有5项研究因变量定义、分析方法差异, 未纳入Meta合成, 纳入描述性分析, 结果总结如下:

Bai等<sup>[10]</sup>在晚期黑色素瘤患者中开展的多中心回顾性研究显示, irAE发生8周内使用高剂量糖皮质激素 ( $\geq 60$  mg/d) 与post-irAE PFS ( $HR=5.37$ , 95% CI: 2.10~13.70,  $P<0.001$ ) 及post-irAE OS ( $HR=5.95$ , 95% CI: 2.20~16.09,  $P<0.001$ ) 显著不良结局相关。

Shimomura等<sup>[16]</sup>在NSCLC-irAE患者中分析显示, 高剂量糖皮质激素 ( $\geq 0.5$  mg/kg, 60 d内使用) 与OS显著不良相关 ( $HR=3.21$ , 95% CI: 1.45~7.1,  $P=0.004$ ), 而低剂量糖皮质激素 ( $<0.5$  mg/kg) 未观察到显著的生存差异 ( $HR=1.03$ , 95% CI: 0.34~3.17,  $P=0.953$ )。

表1 纳入文献的基本特征及质量评价

Tab. 1 Characteristics of included studies

Study	Country	Study design	Sample size	Cancer	Immunotherapy	Outcome	NOS
Bai, et al <sup>[10]</sup>	America, Australia	Multi-center retrospective cohort study	947	Melanoma	Nivolumab, pembrolizumab	PFS, post-irAE OS, post-irAE PFS	8
Bruyère, et al <sup>[15]</sup>	France	Single-center retrospective cohort study	828	Various	Anti-PD-(L)1 (90%) Anti-CTLA-4 (10%)	OS, PFS	7
Shimomura, et al <sup>[16]</sup>	Japan	Single-center retrospective cohort study	172	NSCLC	nivolumab pembrolizumab	OS, TTF	7
Matsukane, et al <sup>[17]</sup>	Japan	Single-center retrospective cohort study	935	Various	Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab	OS	6
Cariou, et al <sup>[18]</sup>	France	Single-center prospective cohort study	184	Various	Nivolumab, pembrolizumab, nivolumab + ipilimumab	OS, PFS	8
Robesti, et al <sup>[19]</sup>	Multiple countries	Post hoc analysis of RCT	896	UC	Atezolizumab	OS, PFS, CSS	9
Syed, et al <sup>[20]</sup>	America	Single-center retrospective case-control study	167	NSCLC Melanoma	Anti-PD-(L)1, Anti-CTLA-4	OS, PFS	8
Verheijden, et al <sup>[21]</sup>	Multiple countries	Multi-center retrospective cohort study	606	Melanoma	Anti-PD-1 (33%), Anti-PD-1 <sup>†</sup> anti-CTLA-4 (67%)	Post-irAE OS, post-irAE PFS	9
Curkovic, et al <sup>[22]</sup>	America	Multi-center retrospective cohort study	226	Melanoma	Nivolumab + ipilimumab	OS, PFS	9
Pichler, et al <sup>[23]</sup>	Multiple countries	Multi-center retrospective cohort study	335	UC	Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab	OS, PFS	8
Verheijden, et al <sup>[24]</sup>	Multiple countries	Post hoc analysis of RCT	1 959	Various	Nivolumab+ipilimumab	OS, PFS, post-irAE OS, post-irAE PFS	9

表2 纳入研究中的糖皮质激素和免疫抑制剂使用特征

Tab. 2 Corticosteroids and immunosuppressants use characteristics of included studies

Study	Sample details	CS type	Timing of initiation	Peak dose	Cumulative dose	Treatment duration	IM co-administration
Bai, et al <sup>[10]</sup>	irAE n=509 CS group (peak dose >30 mg prednisone equivalent per day): n=164	Prednisone-equivalent only	Stratified: ≤8 weeks vs >8 weeks; ≤26 weeks vs >26 weeks	Stratified: High dose (≥60 mg/d) vs low dose (<60 mg/d)	Not reported	Median tapering duration: 6 days	Not reported
Bruyère, et al <sup>[15]</sup>	irAE n=78 (grade ≥3) CS group: n=45; CS+IM group: n=8	Prednisone-equivalent only	Not reported	High-dose corticosteroids ≥1 mg/kg	Not reported	Median CTLA-4: 42 d; PD-1: 47 d	Incomplete reporting
Shimomura, et al <sup>[16]</sup>	irAE n=144; CS group: n=66	Prednisone-equivalent only	Time from ICI initiation to corticosteroid use. Median: High dose: 84 d; Low dose: 91 d; Stratified: ≤60 d vs >60 d	Stratified: High dose (≥0.5 mg/kg) vs no corticosteroids Low dose (<0.5 mg/kg) vs no corticosteroids	Not reported	Median: High dose: 14 d; Low dose: 90 d	Not reported
Matsukane, et al <sup>[17]</sup>	irAE n=400; CS group: n=170	Prednisone-equivalent only	Not reported	No-corticosteroid administration: Low dose (< 0.5 mg/kg), moderate to high dose (0.5–2.0 mg/kg), intravenous methylprednisolone pulse therapy (500–1 000 mg, 3 days). Stratified: Intravenous methylprednisolone pulse therapy vs no pulse therapy	Not reported	Not reported	Not reported
Cariou, et al <sup>[18]</sup>	irAE n=184; CS group: 107; CS+IM group: n=20	Prednisone-equivalent only	Time from ICI initiation to corticosteroid use. Median (95% CI): CS group: 4.5 (1.6–9.1) months CS+IM group: 3.4 (2.0–9.3) months	Incomplete reporting	Not reported	Median (95% CI): CS group: 3.1 (2.7–4.4) months; CS+IM group: 7.1 (4.3–29.0) months	20 patients received anti-CTLA-4 agents, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine
Robesti, et al <sup>[19]</sup>	irAE n=195 CS group: n=99	Prednisone-equivalent only	Not reported	Incomplete reporting Stratified: CS alone use vs no use	Not reported	Not reported	Not reported
Syed, et al <sup>[20]</sup>	irAE n=167 CS group: n=132 CS+IM group: n=35	Prednisone-equivalent only	Time from ICI initiation to corticosteroid use. Median (IQR): CS group: 2.99 (1.56, 7.84) months; CS+IM group: 2.77 (1.23, 8.13) months	Not reported	Not reported	Median (IQR): CS group: 2.17 (1.50, 4.00) months; CS+IM group: 3.00 (2.00, 5.08) months	Mycophenolate mofetil 15 (42.9%) patients, infliximab 12 (34.3%) patients, rituximab 3 (8.6%) patients, tocilizumab 2 (5.7%) patients, methotrexate 2 patients (5.7%), tacrolimus 2 (5.7%) patients; Stratified: CS+IM use vs CS alone use
Verheijden, et al <sup>[21]</sup>	irAE n=606 CS group: 425 CS+IM group: 181	Prednisone-equivalent only	Time time from irAE onset to immunosuppression use. Median: 2 days	Median (IQR): CS group: 80 (60–107) mg; CS+IM group: 110 (80–160) mg; Stratified: 160 mg vs 40 mg	Median (IQR): 1 503–3 743 mg; CS+IM group: 3 900 (2 483–5 684) mg	Not reported	TNF inhibition 102 (56%) patients, mycophenolate mofetyl 59 (33%) patients, tacrolimus 22 (12%) patients, intravenous immunoglobulins (IVIg) 20 (11%) patients; vedolizumab 9 (5%) patients, methotrexate 5 (3%) patients, others 11 (6%) patients; Stratified: CS+IM use vs CS alone use
Curkovic, et al <sup>[22]</sup>	irAE n=183 CS group: n=136 CS+IM group: NS	Prednisone-equivalent only	Time from ICI initiation to corticosteroid. Median (IQR): 49 (28–70.2) days Stratified: Per-day delay in CS initiation	Median (IQR): 80 (60–150) days; Stratified: Per 1 mg increase in peak dose	Incomplete reporting Stratified: Per 1 mg increase in cumulative dose	Not reported	Incomplete reporting; Stratified: CS+IM use vs CS alone use

续表2 纳入研究中的糖皮质激素和免疫抑制剂使用特征

Study	Sample details	CS type	Timing of initiation	Peak dose	Cumulative dose	Treatment duration	IM co-administration
Pichler, et al <sup>[23]</sup>	irAE n=122 CS group: n=62	Prednisone-equivalent only	Not reported	Incomplete reporting; Stratified: CS alone use vs no use	Not reported	Not reported	Not reported
Verheijden, et al <sup>[24]</sup>	irAE n=834 CS group: n=753 CS+IM group: n=79	Prednisone-equivalent only	50% within 1 day of irAE onset and 82% started within 1 week	Median (IQR): 75 (40-125) mg, which corresponded to 1.0 mg/kg (IQR, 0.54-1.51 mg/kg); Stratified: 0.5 vs 1.0 vs 2.0 mg/kg	Median (IQR): 1 850 (680-3 712) mg Stratified: Per 1 000 mg increase in cumulative dose	Median (IQR): 54 (20-102) days	Tumor necrosis factor (TNF) inhibition 44 (5%) patients; mycophenolate mofetil 22 (3%) patients; intravenous immunoglobulins (IVIg) 14 (2%) patients; others 9 (1%) patients; Stratified: CS+IM use vs CS alone use

CS group: Corticosteroids group; CS+IM group: Corticosteroids + immunosuppressants group.

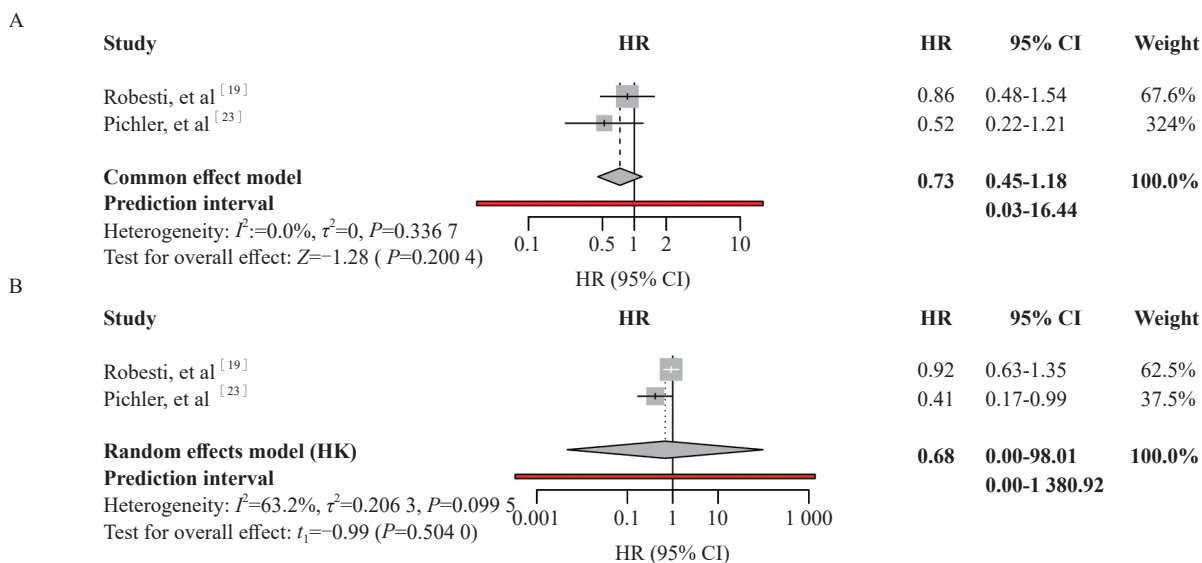


图2 激素使用与OS和PFS的Meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot comparing corticosteroid use versus non-use on OS and PFS of the patients

A: OS comparing corticosteroid use versus non-use in patients with irAE; B: PFS comparing corticosteroid use versus non-use in patients with irAE.

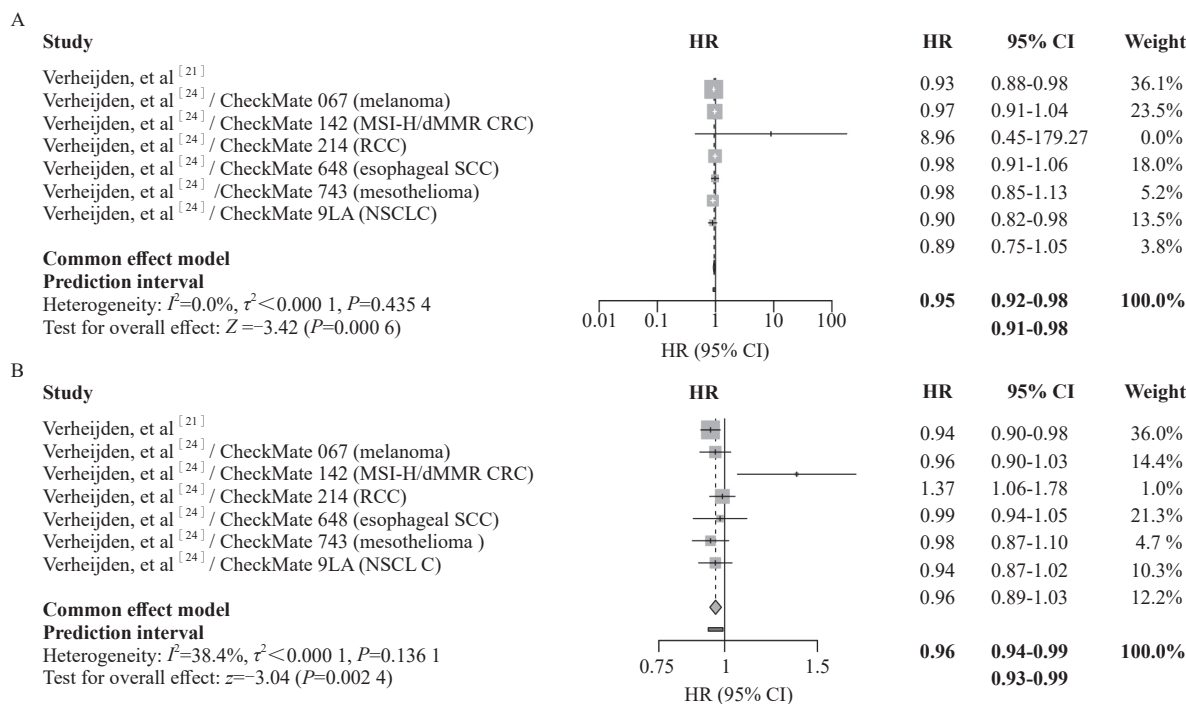


图3 累积激素剂量与post-irAE OS和PFS的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plots evaluating the effect of cumulative corticosteroid dose on post-irAE OS and PFS of the patients

MSI-H/dMMR CRC: Microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer; NSCLC: Non-small cell lung cancer. A: Effect of cumulative corticosteroid dose on post-irAE OS; B: Effect of cumulative corticosteroid dose on post-irAE PFS.

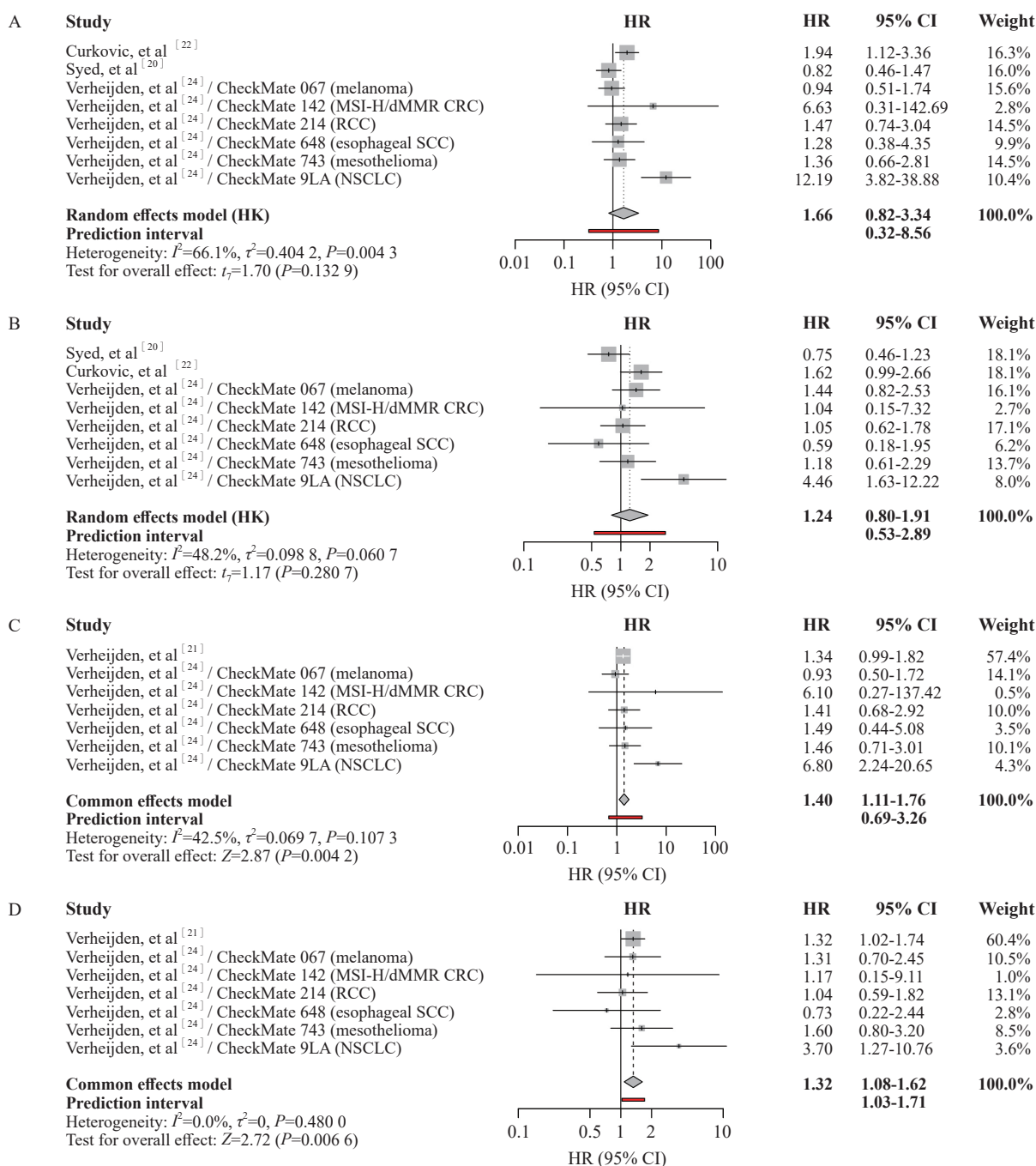


图4 二线免疫抑制剂联合使用与PFS/OS以及post-irAE OS/PFS的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plots comparing second-line immunosuppressant (IM) use versus corticosteroid alone on OS and PFS of the patients

MSI-H/dMMR CRC: Microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer; NSCLC: Non-small cell lung cancer. A: Effect of second-line immunosuppressant use on OS; B: Effect of second-line immunosuppressant use on PFS; C: Effect of second-line immunosuppressant use on post-irAE OS; D: Effect of second-line immunosuppressant use on post-irAE PFS.

Matsukane等<sup>[17]</sup>在多种实体瘤irAE患者中回顾性分析显示，甲泼尼龙冲击治疗用于严重irAE时，OS显著较差（HR=2.19，95% CI: 1.34~2.86， $P<0.001$ ），而低剂量糖皮质激素（ $<2\text{ mg/kg}$ ）使用未观察到明显不良影响。

Bruyère等<sup>[15]</sup>分析分级 $\geq 3$ 级的irAE患者中，显示糖皮质激素使用与PFS显著不良相关（HR=3.0，95% CI: 1.6~5.4， $P=0.0004$ ），而分级 $\geq 3$ 级的irAE本身未对生存结局产生影响。

Cariou等<sup>[18]</sup>报道，在irAE患者中，单独使

用糖皮质激素的患者OS（HR=1.964，95% CI: 1.262~3.057， $P=0.003$ ）和PFS（HR=1.643，95% CI: 1.11~2.431， $P=0.013$ ）均显著较差，而联合使用二线免疫抑制剂并未观察到生存不良趋势。

### 2.7 发表偏倚和敏感性分析

对于激素使用 vs 未使用组（ $n=2$ ），由于样本量较小，未进行偏倚分析。对于激素联合IM vs 激素单用组，Egger回归法和Begg检验均未显示显著偏倚。在累积激素剂量组中，post-irAE PFS的Egger检验 $P$ 值为0.022，提示可能存在偏倚，但

结果应谨慎解读(表3, 图5、6)。

分别采用随机效应模型和固定效应模型对各因素效应量进行敏感性分析。结果显示各因素不同效应模型的合并效应量均较接近, 说明Meta分析结果较为稳定。部分结果(如激素使用vs未使用)因研究数量少或异质性较大, 随机效应模型

下置信区间变宽, 差异无统计学意义, 但总体效应方向一致, 提示结果未受到单一模型影响。我们还进行了Leave-One-Out敏感性分析(LOO分析), 显示整体效应较为稳健, 少数研究的异常值并未显著影响综合结果(表4, 图7、8)。

表3 偏倚分析

Tab. 3 Results of publication bias analysis

Risk factor	<i>n</i>	Egger's regression <i>P</i> value	Begg's rank correlation <i>P</i> value
Corticosteroid use vs non-use (OS)	2	-	-
Corticosteroid use vs non-use (PFS)	2	-	-
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (OS)	8	0.081	0.399
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (PFS)	8	0.805	0.905
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (post-irAE OS)	7	0.102	0.136
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (post-irAE PFS)	7	0.771	1.000
Cumulative corticosteroid dose (post-irAE OS)	7	0.325	0.562
Cumulative corticosteroid dose (post-irAE PFS)	7	0.022	0.239

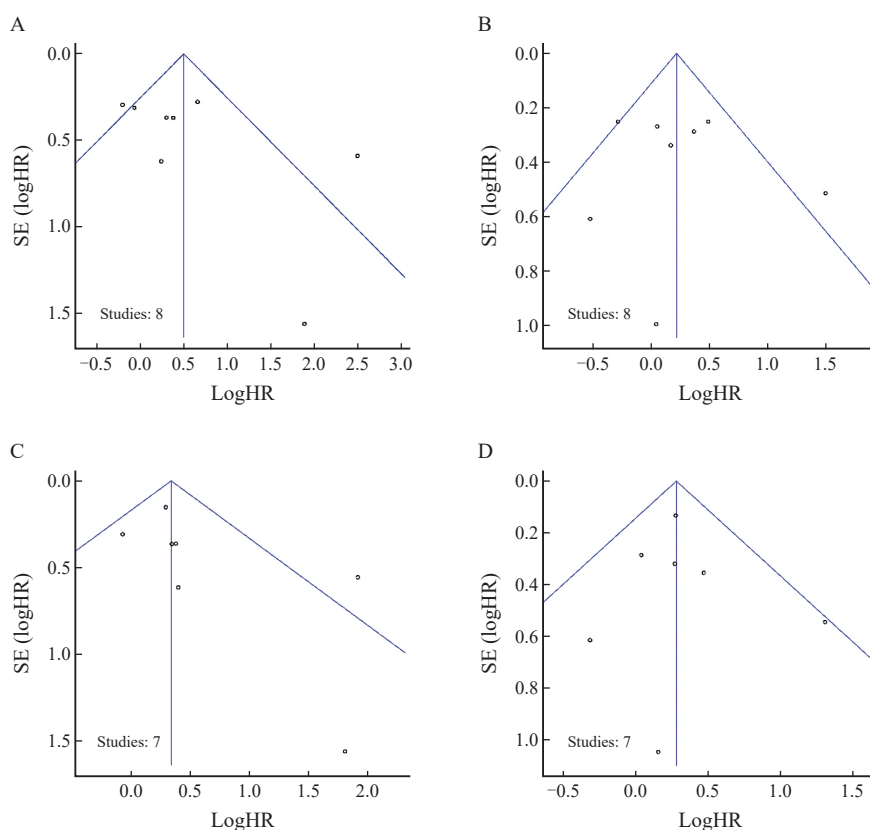


图5 二线免疫抑制剂联合激素与激素单用的漏斗图

Fig. 5 Funnel plots for publication bias: second-line immunosuppressant use versus corticosteroid alone in patients with irAE

A: OS; B: PFS; C: Post-irAE OS; D: Post-irAE PFS.

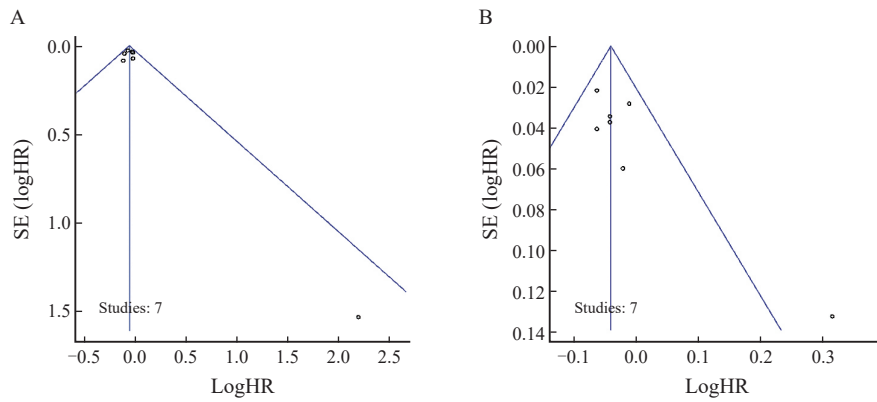


图6 累积糖皮质激素剂量的漏斗图

Fig. 6 Funnel plots for publication bias: cumulative corticosteroid dose in patients with irAE

A: Post-irAE OS; B; Post-irAE PFS.

表4 敏感性分析

Tab. 4 Results of sensitivity analysis

Risk factor	Fixed effect model	Random effect model
Corticosteroid use vs non-use (OS)	0.73 (0.45-1.18)	0.73 (0.04-14.55)
Corticosteroid use vs non-use (PFS)	0.81 (0.57-1.15)	0.68 (0.00-98.01)
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (OS)	1.42 (1.09-1.85)	1.66 (0.82-3.34)
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (PFS)	1.21 (0.96-1.52)	1.24 (0.80-1.91)
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (post-irAE OS)	1.40 (1.11-1.76)	1.50 (0.90-2.49)
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (post-irAE PFS)	1.32 (1.08-1.62)	1.32 (1.04-1.69)
Cumulative corticosteroid dose (post-irAE OS)	0.95 (0.92-0.98)	0.95 (0.91-0.98)
Cumulative corticosteroid dose (post-irAE PFS)	0.96 (0.94-0.99)	0.96 (0.92-1.00)

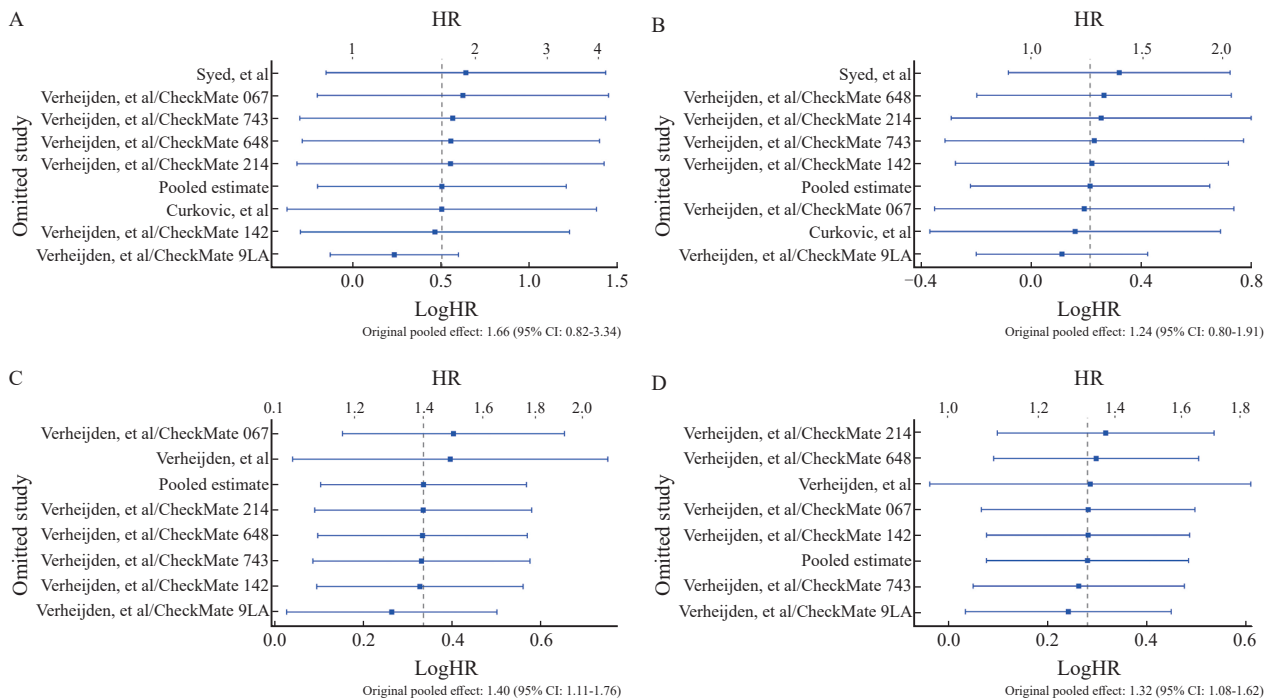


图7 二线免疫抑制剂联合激素与激素单用的敏感性分析 (逐一剔除研究法)

Fig. 7 Leave-one-out sensitivity analysis for second-line immunosuppressant use versus corticosteroid alone

A: OS; B: PFS; C: Post-irAE OS; D: Post-irAE PFS.

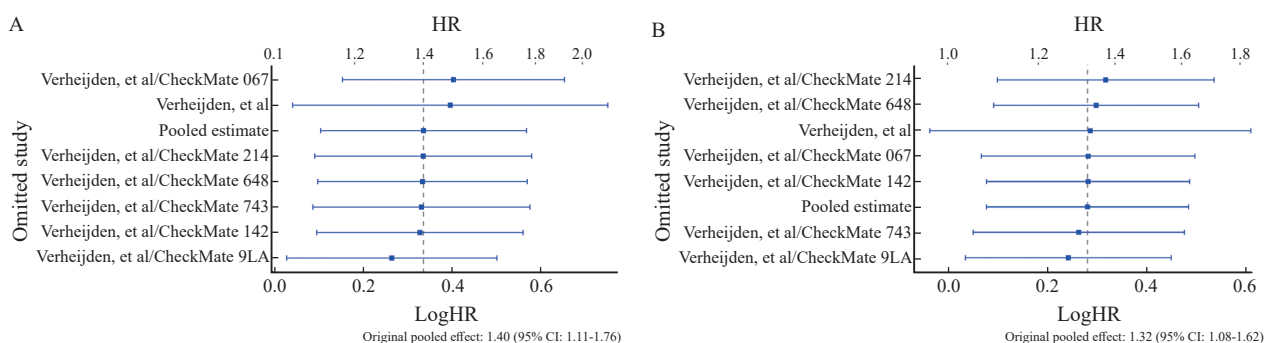


图8 累积糖皮质激素剂量的敏感性分析(逐一剔除研究法)

Fig. 8 Leave-one-out sensitivity analysis for cumulative corticosteroid dose in patients with irAE

A: Post-irAE OS; B: Post-irAE PFS.

### 3 讨 论

本次研究系统地整合了当前关于ICI治疗相关irAE管理中糖皮质激素及免疫抑制剂使用对生存结局影响的证据。结果显示, irAE亚组中激素使用与未使用在OS、PFS方面差异均无统计学意义。进一步分析显示, 累积糖皮质激素剂量增加与post-irAE OS (HR=0.95) 和post-irAE PFS (HR=0.96) 呈现轻度保护性趋势, 且差异有统计学意义。联合应用二线免疫抑制剂相比单用激素可显著增加irAE发生后患者疾病进展或死亡的风险 (post-irAE OS: HR=1.40; post-irAE PFS: HR=1.32), 提示二线免疫抑制剂的加入可能是预后不良的相关因素。

关于激素使用对irAE生存结局的影响, 纳入文献较少, 结果也未观察到有统计学意义的差异, 这提示在irAE管理阶段应用糖皮质激素并未明显削弱患者的长期生存。然而, 描述性分析结果中多项研究, 如Bai等<sup>[10]</sup>、Shimomura等<sup>[16]</sup>、Matsukane等<sup>[17]</sup>、Bruyère等<sup>[15]</sup>的研究都提示早期以及高剂量糖皮质激素或冲击治疗与较差的生存结局相关, 而低剂量激素使用则未观察到明显的不良影响。

糖皮质激素通过诱导T淋巴细胞凋亡<sup>[25]</sup>, 减少细胞毒性T淋巴细胞数量, 阻断IL-2信号及T淋巴细胞增殖<sup>[26-27]</sup>, 下调T淋巴细胞活化信号和增强检查点表达<sup>[28-29]</sup>, 增加调节性T淋巴细胞比例<sup>[28, 30]</sup>, 具有明确的免疫抑制作用。但在本研究及上述研究中, 激素用于irAE管理阶段并未显著影响患者的生存结局, 其背后可能存在多重机制。一方面, irAE的发生通常提示ICI已成功激活T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 且活化的效应T淋巴细胞对糖皮质激素具有一定的耐受性<sup>[31]</sup>, 短期使用激素对已启动的抗肿瘤效应抑制有限。另一方面, 临床实践中激素管理irAE

的使用时机往往在ICI治疗一定周期后(如 $\geq 2$ 个月)启动, 延迟应用可减少对抗肿瘤免疫的负面影响。

累积糖皮质激素剂量增加与生存呈现出轻度保护性趋势, 这一发现有些出人意料。Curkovic等<sup>[22]</sup>的一项回顾性研究中并未发现累积激素总量与患者预后有关联, 反而提示激素峰值剂量可能是影响疗效的关键因素。我们分析得到的HR略小于1, 可能更多地反映统计学假象或偏倚: 首先, 存在生存时间偏倚——只有预后较好的患者才能存活足够长时间接受更高累积剂量的激素治疗, 从而令高累积剂量组的生存看似更好; 其次, 临床实践中需要累计大剂量长期激素管理的往往是症状较温和、病程较慢的患者, 这类患者的生存基础相对较好; 再者, 各纳入研究对累积剂量的计算标准不一致, 且部分研究未严格校正激素峰值剂量或使用时机等混杂因素, 使得累积剂量与患者预后关系的解释更趋复杂。因此, 累积激素剂量的轻度保护性应谨慎看待。

值得注意的是, 在我们的OS和PFS合并分析中, 联合应用二线免疫抑制剂并未显示出显著的不良生存影响。二线免疫抑制剂联合使用在OS/PFS与post-irAE OS/PFS结果差异可能与分析起点有关。post-irAE OS/PFS分析自irAE发生起计时, 更敏感地捕捉了irAE后阶段二线免疫抑制剂使用对生存结局的真实影响。Cariou等<sup>[18]</sup>研究中, 单独使用糖皮质激素组生存结局较差, 而联合使用二线免疫抑制剂并未观察到生存不良趋势, 这与本研究结果存在差异, 作者指出单独使用糖皮质激素组结果受免疫相关性肺炎比例较高、激素剂量更大及使用时机更早等混杂因素影响。

本研究存在一定的局限性: ① 纳入研究为回顾性分析, 存在潜在的偏倚与混杂因素。② 评审过程中仍存在一定局限性。尽管我们采用双人独

立筛选与数据提取机制，并使用NOS量表进行质量评估，但评分和判断过程仍可能存在一定主观性。其次由于部分研究缺乏关键变量（如多变量HR）或数据报告不完整，我们不得不排除若干原始研究，可能影响了结果的全面性。最后，由于研究数量有限，某些偏倚分析工具难以使用，可能影响偏倚判断的客观性。③不同研究中激素使用时间、累积剂量计算方式、二线免疫抑制剂使用标准和种类存在明显差异，部分结果存在中至高度异质性。④部分研究未能严格调整irAE分级、激素使用时机、ICI停药等关键变量，仍存在残余混杂风险。⑤多数危险因素仅在单项研究中报告，无法进行Meta合并，只能进行描述性分析，结果解读需谨慎。

综上所述，本研究结果表明ICI相关irAE患者的免疫抑制治疗策略可能对生存产生不同影响：累积剂量增加未表现为明确的风险因素；而联合二线免疫抑制剂治疗可能与生存结局的不利

变化相关。在临床实践中，医师应谨慎评估启用二线免疫抑制剂的必要性，以平衡免疫相关毒性控制与抗肿瘤疗效之间的关系。未来有必要开展前瞻性研究进一步指导免疫治疗期间irAE的分级分层处理，以最大程度地改善患者预后。

#### 第一作者：

兰欣悦（ORCID: 0009-0009-3247-9769），上海交通大学医学院附属仁济医院在读硕士研究生。

#### 通信作者：

陈东芹（ORCID: 0009-0005-2909-2628），博士，主任医师，博士研究生导师，上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤内科副主任，E-mail: drdqchen@163.com。

#### 作者贡献声明：

兰欣悦负责研究设计、数据收集、分析及论文撰写。周奕成主要负责文献的筛选与整理工作，并对分析过程提供支持。陈东芹负责研究的整体指导、研究框架的制定以及论文的修改与润色。

附录 I 所有治疗组合的森林图综合数据

Supplementary I : Comprehensive forest plot data for all treatment combinations

Combination	Study	HR	95% CI	Weight/%	Model
Corticosteroid use vs non-use (OS)	Robesti, et al	0.86	0.48-1.54	67.62	
	Pichler, et al	0.52	0.22-1.21	32.38	
	Pooled effect	0.73	0.45-1.18		Fixed-effect
Corticosteroid use vs non-use (PFS)	Robesti, et al	0.92	0.63-1.35	62.5	
	Pichler, et al	0.41	0.17-0.99	37.5	
	Pooled effect	0.68	0.00-98.01		Random-effect
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (post-irAE OS)	Verheijden, et al	1.34	0.99-1.82	57.38	
	Verheijden, et al/CheckMate 067	0.93	0.50-1.72	14.07	
	Verheijden, et al/CheckMate 142	6.10	0.27-137.42	0.55	
	Verheijden, et al/CheckMate 214	1.41	0.68-2.92	10.02	
	Verheijden, et al/CheckMate 648	1.49	0.44-5.08	3.53	
	Verheijden, et al/CheckMate 743	1.46	0.71-3.01	10.15	
	Verheijden, et al/CheckMate 9LA	6.80	2.24-20.65	4.31	
	Pooled effect	1.40	1.11-1.76		Fixed-effect
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (post-irAE PFS)	Verheijden, et al	1.32	1.02-1.71	60.39	
	Verheijden, et al/CheckMate 067	1.31	0.70-2.45	10.51	
	Verheijden, et al/CheckMate 142	1.17	0.15-9.11	0.98	
	Verheijden, et al/CheckMate 214	1.04	0.59-1.82	13.12	
	Verheijden, et al/CheckMate 648	0.73	0.22-2.44	2.84	
	Verheijden, et al/CheckMate 743	1.60	0.80-3.20	8.54	

Combination	Study	HR	95% CI	Weight/%	Model		
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (OS)	Verheijden, et al/CheckMate 9LA	3.70	1.27-10.76	3.62	Fixed-effect		
	Pooled effect	1.32	1.08-1.62				
	Curkovic, et al	1.94	1.12-3.36	16.29	Random-effect		
	Syed, et al	0.82	0.46-1.47	15.97			
	Verheijden, et al/CheckMate 067	0.94	0.51-1.74	15.65			
	Verheijden, et al/CheckMate 142	6.63	0.31-142.69	2.75			
	Verheijden, et al/CheckMate 214	1.47	0.71-3.04	14.5			
	Verheijden, et al/CheckMate 648	1.28	0.38-4.35	9.91			
	Verheijden, et al/CheckMate 743	1.36	0.66-2.81	14.51			
	Verheijden, et al/CheckMate 9LA	12.19	3.82-38.88	10.42			
Pooled effect	1.66	0.82-3.34					
Corticosteroid plus IM vs corticosteroids alone (PFS)	Syed, et al	0.75	0.46-1.23	18.08	Random-effect		
	Curkovic, et al	1.63	0.99-2.66	18.05			
	Verheijden, et al/CheckMate 067	1.44	0.82-2.53	16.12			
	Verheijden, et al/CheckMate 142	1.04	0.15-7.32	2.68			
	Verheijden, et al/CheckMate 214	1.05	0.62-1.78	17.09			
	Verheijden, et al/CheckMate 648	0.59	0.18-1.95	6.23			
	Verheijden, et al/CheckMate 743	1.18	0.61-2.29	13.7			
	Verheijden, et al/CheckMate 9LA	4.46	1.63-12.22	8.05			
	Pooled effect	1.24	0.80-1.91				
	Cumulative corticosteroid dose (post-irAE OS)	Verheijden, et al	0.93	0.88-0.98		36.13	Fixed-effect
Verheijden, et al/CheckMate 067		0.97	0.91-1.04	23.47			
Verheijden, et al/CheckMate 142		8.96	0.45-179.27	0.01			
Verheijden, et al/CheckMate 214		0.98	0.91-1.06	17.98			
Verheijden, et al/CheckMate 648		0.98	0.85-1.13	5.16			
Verheijden, et al/CheckMate 743		0.90	0.82-0.98	13.47			
Verheijden, et al/CheckMate 9LA		0.89	0.75-1.05	3.78			
Pooled effect		0.95	0.92-0.98				
Cumulative corticosteroid dose (post-irAE PFS)		Verheijden, et al	0.94	0.90-0.98	36.03	Fixed-effect	
		Verheijden, et al/CheckMate 067	0.96	0.90-1.03	14.35		
	Verheijden, et al/CheckMate 142	1.37	1.06-1.78	0.97			
	Verheijden, et al/CheckMate 214	0.99	0.94-1.05	21.33			
	Verheijden, et al/CheckMate 648	0.98	0.87-1.10	4.75			
	Verheijden, et al/CheckMate 743	0.94	0.87-1.02	10.33			
	Verheijden, et al/CheckMate 9LA	0.96	0.89-1.03	12.24			
	Pooled effect	0.96	0.94-0.99				

## [参 考 文 献]

- [1] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255–265.
- [2] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711–723.
- [3] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320–330.
- [4] JOHNSON D B, CHANDRA S, SOSMAN J A. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018 [J]. *JAMA*, 2018, 320(16): 1702–1703.
- [5] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, 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.
- [6] NAIDOO J, MURPHY C, ATKINS M B, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e006398.
- [7] TEULINGS H E, LIMPENS J, JANSEN S N, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III–IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7): 773–781.
- [8] SHAFQAT H, GOURDIN T, SION A. Immune-related adverse events are linked with improved progression-free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(3): 156–163.
- [9] HORVAT T Z, ADEL N G, DANG T O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial Sloan Kettering cancer center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3193–3198.
- [10] BAI X, HU J N, BETOF WARNER A, et al. Early use of high-dose glucocorticoid for the management of irAE is associated with poorer survival in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1 monotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5993–6000.
- [11] VAN BUREN I, MADISON C, KOHN A, et al. Survival among veterans receiving steroids for immune-related adverse events after immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(10): e2340695.
- [12] BYRON Y, YEGOROVA-LEE S, TIO M. Do corticosteroids affect immunotherapy efficacy in malignancy—a systematic review [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(18): e70254.
- [13] JESSURUN C A C, HULSBERGEN A F C, DE WIT A E, et al. The combined use of steroids and immune checkpoint inhibitors in brain metastasis patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1261–1272.
- [14] PETRELLI F, SIGNORELLI D, GHIDINI M, et al. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2020, 12(3): 546.
- [15] DE LA BRUYÈRE C L, SOUQUET P J, DALLE S, et al. Investigating the impact of immune-related adverse events, glucocorticoid use and immunotherapy interruption on long-term survival outcomes [J]. *Cancers*, 2021, 13(10): 2365.
- [16] SHIMOMURA K, YAMAGUCHI T, OYA Y, et al. Impact of corticosteroids for irAEs on the clinical outcome of immunotherapy in patients with NSCLC [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(12): 5961–5969.
- [17] MATSUKANE R, SUETSUGU K, HATA K, et al. Systematic surveillance of immune-related adverse events in clinical practice and impact of subsequent steroid medication on survival outcomes [J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(7): 860–871.
- [18] CARIOU P L, POBEL C, MICHOT J M, et al. Impact of immunosuppressive agents on the management of immune-related adverse events of immune checkpoint blockers [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 204: 114065.
- [19] ROBES TI D, NOCERA L, BELLADELLI F, et al. The immune-related adverse events paradox in locally advanced or metastatic urothelial cancer after atezolizumab immunotherapy: analysis of individual patient data from IMvigor210 and IMvigor211 trials [J]. *BJU Int*, 2024, 133(2): 158–168.
- [20] SYED S, HINES J, BACCILE R, et al. Studying outcomes after steroid-sparing immunosuppressive agent vs steroid-only treatment for immune-related adverse events in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and melanoma: a retrospective case-control study [J]. *Cancers*, 2024, 16(10): 1892.
- [21] VERHEIJDEN R J, BURGERS F H, JANSSEN J C, et al. Corticosteroids and other immunosuppressants for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor effectiveness in melanoma [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 207: 114172.
- [22] CURKOVIC N B, IRLMEIER R, BAI X, et al. Impact of steroid dose and timing on efficacy of combination PD-1/CTLA-4 blockade [J]. *Oncoimmunology*, 2025, 14(1): 2494433.
- [23] PICHLER R, FRITZ J, MAIER S, et al. Target trial emulation to evaluate the effect of immune-related adverse events on outcomes in metastatic urothelial cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 74(1): 30.
- [24] VERHEIJDEN R J, DE GROOT J S, FABRIEK B O, et al. Corticosteroids for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor efficacy: analysis of six clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(31): 3713–3724.
- [25] BIER J, STEIGER S M, REICHARDT H M, et al. Protection of antigen-primed effector T cells from glucocorticoid-induced apoptosis in cell culture and in a mouse model of multiple sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 671258.
- [26] HEROLD M J, MCPHERSON K G, REICHARDT H M. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(1): 60–72.
- [27] BIANCHI M, MENG C, IVASHKIV L B. Inhibition of IL-2-induced jak-STAT signaling by glucocorticoids [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(17): 9573–9578.
- [28] ADORISIO S, CANNARILE L, DELFINO D V, et al. Glucocorticoid and PD-1 cross-talk: does the immune system become confused [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2333.
- [29] MAEDA N, MARUHASHI T, SUGIURA D, et al. Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(52): 19896–19906.
- [30] ZHANG A, FAN T, LIU Y X, et al. Regulatory T cells in immune checkpoint blockade antitumor therapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 251.
- [31] GOODMAN R S, JOHNSON D B, BALKO J M. Corticosteroids and cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(14): 2580–2587.

(收稿日期: 2025-06-24 修回日期: 2025-09-16)

(责任编辑: 王琳辉)