



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.04
文章编号: 2095-1264(2025)05-0589-11

驱动基因阴性 NSCLC
晚期一线治疗格局变化

合并 2 型糖尿病的晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗的临床特征与结局分析[★]

杨丹^{1,2}, 孙源泽^{1,2}, 黄哲², 阮昭慧², 戴佳成², 言欢², 田芳², 张聿达², 黄姣², 曾亮²,
张永昌^{1,2}, 杨农^{1,3*}

(¹贵州医科大学附属肿瘤医院, 贵州 贵阳, 550000; ²湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
早期临床研究中心, 湖南 长沙, 410013; ³湖南省第二人民医院, 湖南 长沙, 410007)

摘要: **目的** 评估 2 型糖尿病 (T2DM) 对接受免疫检查点抑制剂 (ICI) 联合化疗的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者疗效及预后的影响, 并探讨二甲双胍在该治疗模式中的潜在作用。 **方法** 回顾性分析 2020 年 1 月—2025 年 2 月于湖南省肿瘤医院至少接受 2 次 ICIs 治疗的 1 088 例晚期 NSCLC 患者。通过倾向评分匹配 (PSM), 比较 T2DM 组 (124 例) 与非糖尿病组 (964 例) 患者的临床特征、无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS)。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 组间比较采用 Log-rank 检验; 使用 Cox 比例风险回归模型计算风险比 (HR) 及 95% 置信区间 (CI)。 **结果** 匹配前, T2DM 组中位 PFS 为 13.0 个月, 显著长于非糖尿病组的 8.5 个月 ($HR=0.71, 95\% CI: 0.58\sim 0.85, P=0.002 4$); 匹配后, T2DM 组中位 PFS 仍优于非糖尿病组 (13.0 个月 vs. 10.7 个月, $P<0.05$)。匹配前, 两组 OS 差异有统计学意义, 匹配后无显著差异。进一步亚组分析显示, 使用二甲双胍的患者中位 PFS 为 18.3 个月, 显著优于未使用患者的 9.2 个月 ($HR=0.63, 95\% CI: 0.41\sim 0.97, P=0.041 6$)。安全性方面, 两组任何级别免疫相关不良事件 (irAE) 总体发生率无显著差异 (64.5% vs. 68.4%, $P=0.379$), 但 T2DM 组 ≥ 3 级 irAEs 发生率显著高于非糖尿病组 (15.3% vs. 6.8%, $P=0.001$), 尤其是转氨酶升高 (5.6% vs. 1.6%, $P=0.010$)。 **结论** 合并 T2DM 的晚期 NSCLC 患者接受 ICIs 联合化疗具有更优的 PFS, 尤其在二甲双胍使用者中更为显著, 提示其可能通过代谢调节与免疫机制延缓疾病进展。然而, 合并 T2DM 也与更高级别的免疫毒性风险相关, 临床需加强监测。尽管 T2DM 对 PFS 影响显著, 其对 OS 的作用仍需进一步研究。未来应深入探索糖尿病与免疫治疗的相互作用, 以期临床治疗提供更精准的指导。

关键词: 2 型糖尿病; 免疫检查点抑制剂; 非小细胞肺癌; 二甲双胍; 不良反应

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Clinical characteristics and outcome analysis of immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with type 2 diabetes mellitus[★]

YANG Dan^{1,2}, SUN Yuanze^{1,2}, HUANG Zhe², RUAN Zhaohui², DAI Jiacheng², YAN Huan², TIAN Fang², ZHANG Yuda²,
HUANG Jiao², ZENG Liang², ZHANG Yongchang^{1,2}, YANG Nong^{1,3*}

(¹Guizhou Medical University, Guiyang, 550000, Guizhou, China; ²Early Clinical Research Center, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; ³The Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha, 410007, Hunan, China)

[★]基金项目: 国家自然科学基金 (82222048)。

作者简介: 杨丹, 女, 硕士研究生, 研究方向为肺胃肠道肿瘤。

*通信作者: 杨农, 男, 主任医师, 研究方向为肺胃肠道肿瘤。

Abstract: Objective To evaluate the effect of type 2 diabetes mellitus (T2DM) on the efficacy and prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving immune checkpoint inhibitors (ICI) combined with chemotherapy, and to explore the potential role of metformin in immunotherapy of these patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 1 088 patients with advanced NSCLC who received at least two cycles of ICI therapy at Hunan Cancer Hospital between January 2020 and February 2025. Using propensity score matching (PSM), we compared the clinical characteristics, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) between the T2DM group ($n=124$) and the non-diabetes group ($n=964$). Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method with between-group comparisons by the Log-rank test. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using the Cox proportional hazards regression model. **Results** Before matching, the median PFS was significantly longer in the T2DM group (13.0 months) than in the non-diabetes group (8.5 months) ($HR=0.71$, 95% CI: 0.58~0.85, $P=0.0024$). After PSM, the T2DM group maintained a superior median PFS (13.0 months vs. 10.7 months in the non-diabetes group, $P<0.05$). A statistically significant difference in OS was observed before matching but not after matching. Subgroup analysis revealed that patients using metformin had a significantly longer median PFS (18.3 months) compared to those not using metformin (9.2 months) ($HR=0.63$, 95% CI: 0.41~0.97, $P=0.0416$). Regarding safety, there was no significant difference in the overall incidence of any grade immune-related adverse events (irAEs) between the two groups (64.5% vs. 68.4%, $P=0.379$). However, the incidence of grade ≥ 3 irAEs was significantly higher in the T2DM group (15.3% vs. 6.8%, $P=0.001$), particularly the risk of transaminase elevation (5.6% vs. 1.6%, $P=0.010$). **Conclusions** Advanced NSCLC patients with comorbid T2DM receiving ICIs combined with chemotherapy exhibited significantly improved PFS, which was more pronounced among metformin users, suggesting that metformin may delay disease progression through metabolic modulation and immune mechanisms. However, T2DM comorbidity was also associated with a higher risk of severe immune-related toxicity, necessitating enhanced clinical monitoring. Although T2DM significantly influenced PFS, its impact on OS requires further investigation. Future studies should delve deeper into the interaction between diabetes and immunotherapy to provide more precise guidance for clinical practice.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Immune checkpoint inhibitors; Non-small cell lung cancer; Metformin; Adverse reactions

0 前言

肺癌是起源于气管、支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤^[1]。全球癌症统计数据显示,肺癌的发病率位居全球第二,且死亡率高居首位^[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为肺癌最主要的病理类型,约占全部肺癌的85%^[3]。肿瘤细胞通过高表达PD-L1与T细胞表面的受体PD-1结合,抑制T细胞的免疫应答,介导肿瘤细胞免疫逃逸并促进肿瘤进展^[4]。目前,晚期NSCLC的治疗策略主要包括化疗、免疫治疗、靶向治疗、免疫联合化疗及放疗等多种方式。以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)可阻断PD-1/PD-L1信号通路,从而激活机体抗肿瘤免疫反应^[5]。ICIs的引入为晚期NSCLC的治疗带来了突破性进展,已成为其重要的治疗选择之一^[6]。其中,ICIs联合化疗可发挥协同增效作用,逆转免疫耐药,为部分单药免疫疗效欠佳的患者提供了新的治疗选择,是当前临床研究的热点^[7]。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是

一种以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为特征的慢性代谢性疾病。随着生活方式的改变,我国T2DM发病率在过去数十年中显著攀升^[8]。T2DM占所有糖尿病病例的90%以上,现有研究证实其与多种恶性肿瘤(包括结直肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌等)发生风险升高及预后不良相关^[9-10]。

肺癌与T2DM的发病率均随年龄增长而升高,临床上两病共存的现象日益普遍^[11]。然而,T2DM对NSCLC预后的影响目前仍存争议。一部分研究表明,合并糖尿病与NSCLC患者的不良预后相关^[12-17];但亦有研究提出相反观点,认为糖尿病可能通过增加晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)的修饰作用抑制肿瘤侵袭,从而延缓疾病进展^[18];其他回顾性研究则报道,糖尿病与肺癌患者生存期延长或无显著关联^[19-20]。上述结论的不一致性凸显了在该领域开展深入研究的必要性。

此外,以二甲双胍为代表的非抗肿瘤药物对肿瘤患者预后的影响日益受到关注。近年多项研究表明,二甲双胍除对胰腺癌、前列腺癌、宫颈癌、肝

癌、结直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤具有一定预防作用外,还能改善患者的总生存^[21-23]。有研究显示,在 NSCLC 合并 T2DM 患者中,二甲双胍的使用可能进一步调节疾病预后^[24-25]。然而,现有证据仍显不足,尤其缺乏在接受 ICI 治疗的人群中进行的大规模深入研究^[26]。

另一方面,ICIs 在激活抗肿瘤免疫应答的同时,也可能导致免疫系统过度攻击自身正常组织,从而引发免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)^[27-28]。irAEs 可累及全身多个器官,其发生风险与严重程度受肿瘤类型、药物种类及患者自身免疫状态等因素影响^[29]。T2DM 作为一种常见的代谢性免疫紊乱疾病,其本身及二甲双胍的使用是否会影响 irAEs 的发生,目前尚不明确。

基于上述研究背景,本研究开展一项回顾性队列分析,系统评估合并 T2DM 的晚期 NSCLC 患者接受 ICI 联合化疗的疗效和安全性。主要研究目的包括:评估合并 T2DM 对患者无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的影响;在 T2DM 患者中进一步分析二甲双胍对生存预后的调节作用;同时,比较 T2DM 与非糖尿病患者间 irAEs 的发生情况,以期为该特定人群临床治疗策略的精准决策提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究为一项回顾性队列研究,纳入 2020 年 1 月至 2025 年 2 月湖南省肿瘤医院收治的晚期 NSCLC 患者,所有患者均接受以 ICI 联合化疗为基础的一线治疗。

纳入标准:①经组织病理学确诊为 NSCLC;②根据国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)第 8 版分期标准,临床分期为 III C~IV 期;③接受一线含铂化疗联合 ICI 治疗;④根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 版,至少存在 1 个可测量病灶。

排除标准:①组织学类型为小细胞肺癌(包括混合型);②临床分期为 I~III B 期;③一线治疗方案非 ICI 联合化疗(如单纯化疗、抗血管生成或靶向治疗);④因疾病快速进展或发生不可耐受的毒性导致 ICI 治疗 ≤ 2 周期;⑤合并 1 型糖尿病、其他特殊类型糖尿病或继发性糖尿病;⑥患有活动性自身免

性疾病;⑦基因检测 EGFR 或 ALK 阳性。

1.2 研究分组与倾向性评分匹配

根据患者既往是否合并 T2DM 分为 T2DM 组和非糖尿病组。为控制潜在混杂偏倚,以 1:1 倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡组间基线差异,匹配变量包括年龄、性别、分期、病理类型及脑转移状态等。

1.3 疗效评价

本研究的主要终点为 PFS、OS 和免疫相关不良反应(immune-related adverse reaction, irAE)。PFS 定义为从患者开始接受治疗(如药物治疗、手术、放疗等)至肿瘤进展(如肿瘤体积增大、出现新病灶)或任何原因导致死亡的时间,以先发生者为准。OS 定义为从患者开始接受治疗(通常从随机化分组或首次用药时间开始计算)至因任何原因导致死亡的时间。irAEs 指接受免疫治疗的患者因免疫系统被异常激活而引发的一系列自身免疫性或炎症性反应。疗效评估按照 RECIST 1.1 版进行。具体影像学标准如下:完全缓解(complete response, CR)指所有肿瘤靶病灶均消失,且无新病灶出现;部分缓解(partial response, PR)指肿瘤靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$;疾病稳定(stable disease, SD)指靶病灶增大未达到 30% 或缩小未达到 20%;疾病进展(progressive disease, PD)指肿瘤靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。客观缓解率(objective remission rate, ORR) = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$

1.4 数据收集与随访

回顾性收集患者的基线临床数据,包括性别、年龄、吸烟史、病理类型、ECOG PS 评分、初诊时脑转移情况及 PD-L1 表达水平。临床分期依据 IASLC 制定的第 8 版 TNM 分期标准执行;肺癌病理类型分类则参照 2015 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的肺肿瘤组织学分类标准进行。同时,记录 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达水平,以肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)表示。随访信息通过查阅电子病历记录及电话随访获取。随访截止日期为 2025 年 2 月 1 日末次随访时,生存状态未知的患者视为失访。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 27.0 和 GraphPad Prism 9.0 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差或中位数表示,计

数资料以例数(百分比)表示。连续变量(如年龄)经 Shapiro-Wilk 检验评估正态性,符合正态分布者采用均数±标准差描述,组间比较使用 *t* 检验(独立或配对)。分类变量(如性别)以频数(百分比)表示,组间比较根据期望频数选用 χ^2 检验(期望频数 ≥ 5)或 Fisher 精确检验(期望频数 < 5)。采用 Kaplan-Meier 法计算 PFS 和 OS,组间比较采用 Log-rank 检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 回归模型进行分析。所有统计分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者筛选

回顾性收集 2020 年 1 月 1 日—2025 年 2 月 1 日

确诊的 III C~IV 期 NSCLC 患者共 1 884 例(图 1),所有入组患者均接受一线化疗联合免疫治疗。根据预设排除标准,共排除 780 例患者,其中 ECOG PS 评分 ≥ 3 分 364 例、免疫治疗 ≤ 2 周期 173 例、局部放疗 243 例,最终纳入 1 104 例患者进行分析。根据治疗前血糖诊断状态,将患者分为 T2DM 组($n=964$)与血糖异常组($n=140$)。进一步从血糖异常组中排除 1 型糖尿病患者 16 例,最终确定 124 例为 T2DM 组,与 964 例非糖尿病组进行比较。鉴于两组患者在肿瘤分期、病理类型及 PD-L1 表达水平等基线特征上存在显著差异,为控制混杂偏倚,采用 1:1 倾向性评分匹配从非糖尿病组中筛选出 124 例,与 T2DM 组构成匹配队列进行后续分析。研究主要终点包括 PFS、OS 及 irAEs 发生情况。

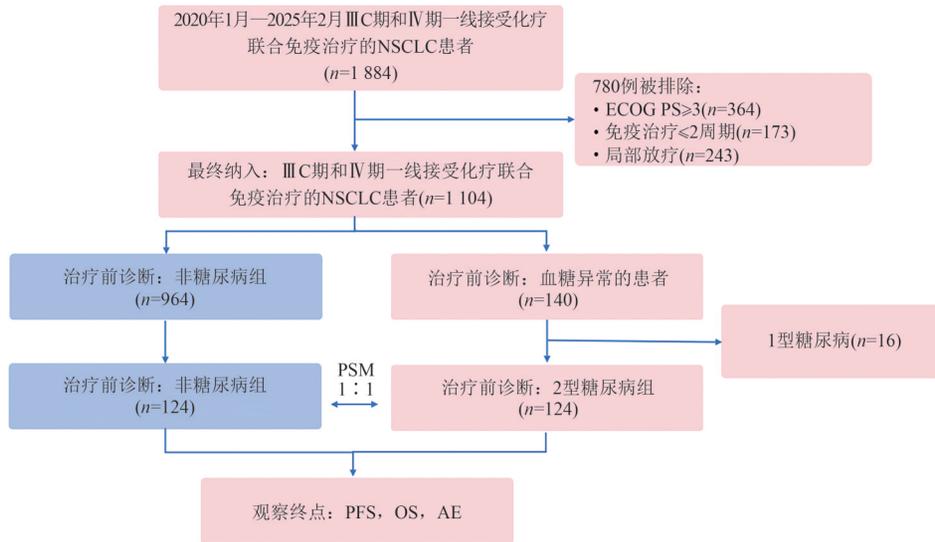


图 1 患者筛选流程

Fig. 1 Patients screening flowchart

2.2 患者基线特征

为控制潜在混杂偏倚,采用 PSM 对 NSCLC 患者中 T2DM 组与非糖尿病组的基线特征进行镜像均衡性分析。匹配前,两组在肿瘤分期、病理类型及 PD-L1 表达等关键变量上均呈现显著差异($P < 0.05$)。经 1:1 匹配后,两组患者数量均调整为 124 例,所有基线特征均实现统计学均衡($P > 0.05$):既往存在差异的肿瘤分期($P=0.407$)、病理类型($P=0.580$)及 PD-L1 表达($P=0.764$)等变量经匹配后均无显著差异;其余临床特征,包括年龄、性别、吸烟史、ECOG PS 评分、脑转移及肝转移状况,在匹配后亦保持良好平衡(表 1)。

2.3 生存结局

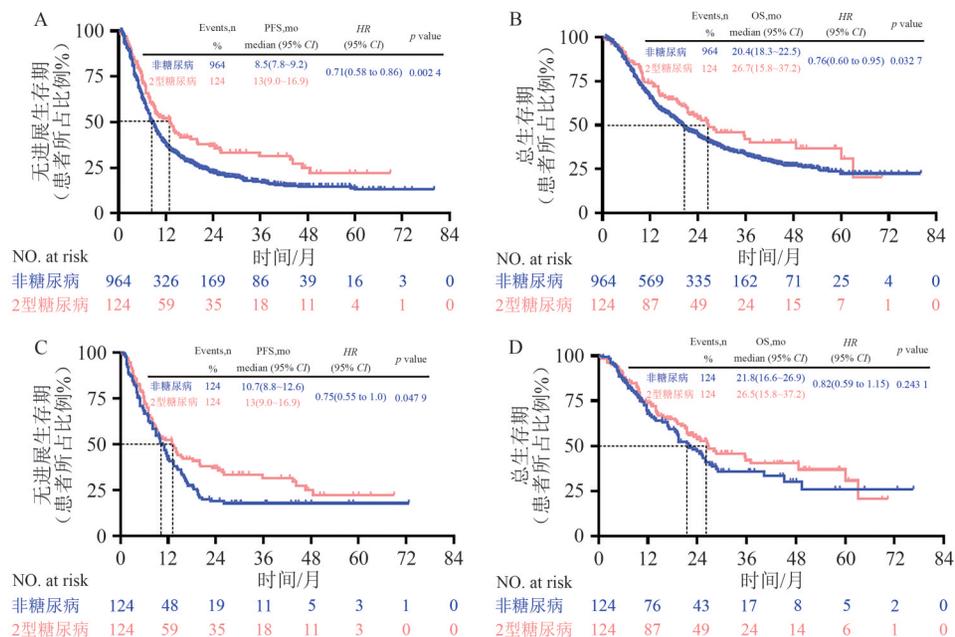
生存分析结果显示,在匹配前队列中,T2DM 组 PFS 为 13.0 个月,显著优于非糖尿病组的 8.5 个月。Cox 比例风险模型分析显示,与非糖尿病组比较,T2DM 组疾病进展或死亡风险显著降低($HR=0.71$, $95\% CI: 0.58\sim 0.85$, $P=0.002 4$) (图 2A)。匹配后,T2DM 组中位 PFS 保持在 13.0 个月($95\% CI: 9.0\sim 16.9$),仍显著优于非糖尿病组的 10.7 个月($95\% CI: 8.8\sim 12.6$) ($HR=0.75$, $95\% CI: 0.55\sim 1.00$, $P=0.047 9$) (图 2C)。

OS 分析结果显示,匹配前,T2DM 组中位 OS 为 26.7 个月,显著长于非糖尿病组的 20.4 个月($HR=0.76$, $95\% CI: 0.60\sim 0.95$, $P=0.032 7$);匹配后,T2DM

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general information of patients between the two groups

临床病理特征	PSM前			PSM后			
	非糖尿病组 (n=964)	T2DM组 (n=124)	P	非糖尿病组 (n=124)	T2DM组 (n=124)	P	
年龄/岁	61(30~84)	63(42~80)	0.842	65(37~81)	63(42~80)	0.518	
性别	女	150(16%)	24(19%)	0.278	16(13%)	24(19%)	0.167
	男	814(84%)	100(81%)		108(87%)	100(81%)	
吸烟史	曾经	756(78%)	96(77%)	0.798	108(83%)	96(77%)	0.264
	从不	208(22%)	28(23%)		21(17%)	28(23%)	
ECOG PS评分	0	202(21%)	18(15%)	0.093	13(10%)	18(15%)	0.337
	1	762(79%)	106(85%)		111(90%)	106(85%)	
脑转移	有	85(9%)	16(13%)	0.140	16(13%)	16(13%)	0.999
	无	879(91%)	108(87%)		108(87%)	108(87%)	
肝转移	有	98(10%)	6(5%)	0.058	5(4%)	6(5%)	0.758
	无	866(90%)	118(95%)		119(96%)	118(95%)	
分期	ⅢC	181(19%)	11(9%)	0.006	15(12%)	11(9%)	0.407
	Ⅳ	783(81%)	113(91%)		109(88%)	113(91%)	
病理类型	腺癌	387(40%)	64(52%)	0.005	64(52%)	64(52%)	0.580
	鳞癌	561(58%)	55(44%)		58(47%)	55(44%)	
	其他	16(2%)	5(4%)		2(2%)	5(4%)	
PD-L1 TPS	<1%	130(13%)	24(19%)	0.001	21(17%)	24(19%)	0.764
	1%~49%	157(16%)	16(13%)		20(16%)	16(13%)	
	≥50%	90(9%)	26(21%)		30(24%)	26(21%)	
	未知	587(61%)	58(47%)		53(43%)	58(47%)	



注：PSM前PFS(A)、OS(B)对比、PSM后PFS(C)、OS(D)对比。

Note: Comparison of PFS (A) and OS (B) before PSM; Comparison of PFS (C) and OS (D) after PSM.

图 2 非糖尿病患者和 T2DM 患者 PSM 前后 Kaplan-Meier 曲线对比

Fig. 2 Comparison of Kaplan-Meier curves between non-diabetic patients and t2dm patients before and after PSM

组中位 OS 为 26.5 个月,虽仍长于非糖尿病组的 21.8 个月,但差异无统计学意义($HR=0.82, 95\% CI: 0.59\sim 1.15, P=0.243$) (图 2B、图 2D)。

2.4 全队列合并 T2DM 患者的单因素和多因素分析

为明确 T2DM 对 NSCLC 患者预后的独立影响,对全队列患者进行了 PFS 与 OS 的单因素及多因素 Cox 回归分析。

PFS 分析结果显示,在调整年龄、性别、吸烟史、分期、病理类型、PD-L1 表达、脑转移及肝转移等混杂因素后,合并 T2DM 是 PFS 的独立保护因素(调整后 $HR=0.70, 95\% CI: 0.55\sim 0.88, P=0.002$);肝转移是 PFS 的独立危险因素(调整后 $HR=1.54, 95\% CI: 1.23\sim 1.93, P<0.001$);性别、年龄、吸烟史、基线脑转移状态、分期、病理类型及 PD-L1 表达水平与 PFS 无显著相关性($P>0.05$) (图 3)。

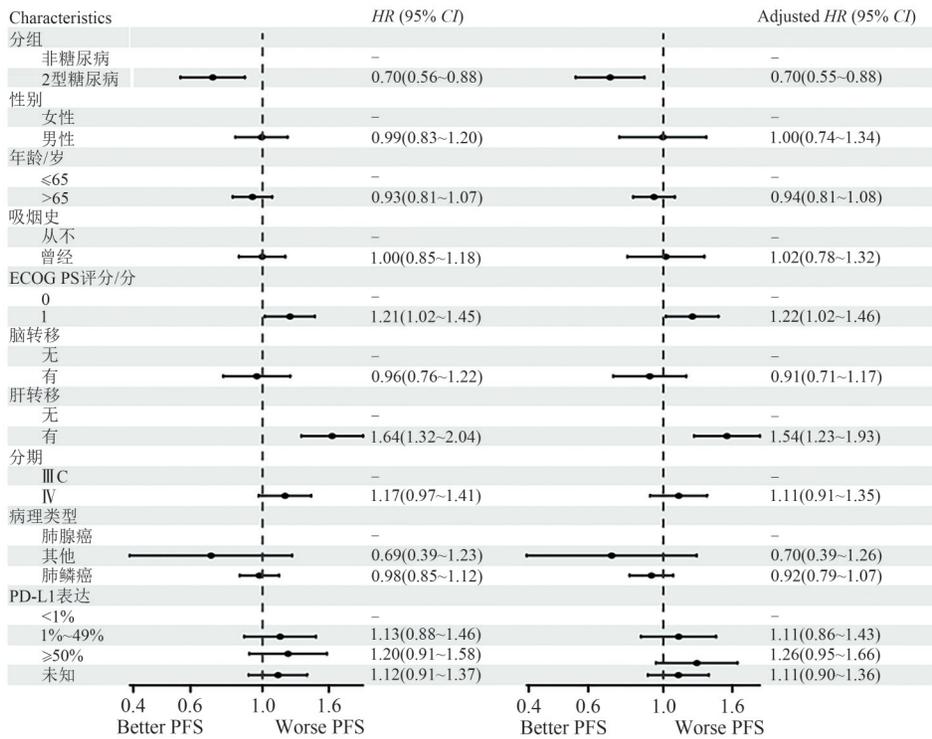


图 3 PFS 的单因素、多因素 Cox 回归分析

Fig. 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses for progression-free survival

OS 分析结果表明,在校正相同混杂因素后,合并 T2DM 同样是 OS 的独立保护因素(调整后 $HR=0.75, 95\% CI: 0.58\sim 0.97, P=0.035$);肝转移亦被证实为 OS 的独立危险因素(调整后 $HR=1.55, 95\% CI: 1.20\sim 2.00, P<0.001$);性别、年龄、吸烟史、基线脑转移状态、病理类型及 PD-L1 表达水平与 OS 无显著独立相关性($P>0.05$)。值得关注的是,后续治疗分析提示,与未接受后续治疗的患者相比,任何形式的后续治疗(包括靶向治疗、免疫治疗、传统化/放疗或对症支持治疗)均未带来显著的 OS 获益(图 4)。

2.5 亚组分析

在合并 T2DM 的亚组中,对 54 例接受二甲双胍治疗者与 70 例未接受二甲双胍治疗者的基线特征进行比较,结果显示,两组在人口学及临床特征方

面均具有可比性($P>0.05$)。

PFS 分析表明,二甲双胍治疗组中位 PFS 为 18.3 个月,显著优于未治疗组的 9.2 个月($HR=0.63, 95\% CI: 0.41\sim 0.97, P=0.041$);而在 OS 方面,尽管观察到二甲双胍组具有一定的生存优势,但组间差异无统计学意义($P>0.05$) (图 5)。

进一步分析显示,糖化血红蛋白(HbA1c)水平(以 7% 为临界值)与 PFS 及 OS 均无显著相关性。在降糖药物疗效比较中,除二甲双胍外,其他各类降糖药物与未用药组相比均未展现出显著的生存获益。值得关注的是,胰岛素治疗组呈现 PFS 风险升高的趋势($HR>1, P=0.092$),尽管这一结果未达统计学意义,但仍提示其值得在扩大样本量的研究中进一步探讨(表 2)。

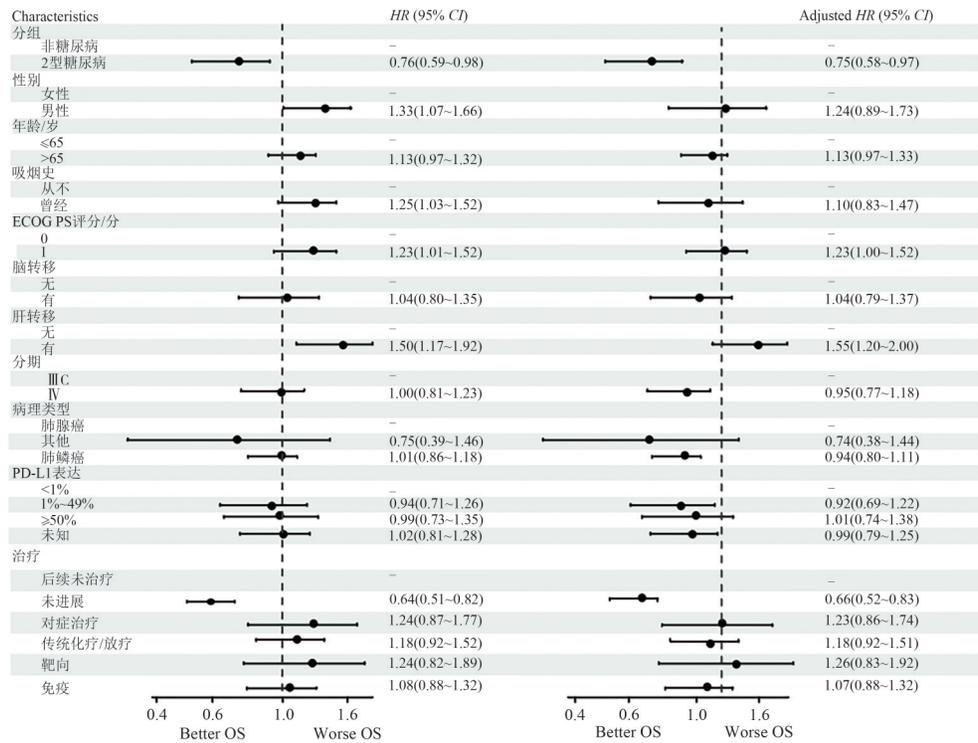


图4 OS的单多因素Cox回归分析

Fig. 4 Univariate and multivariate Cox regression analyses for overall survival

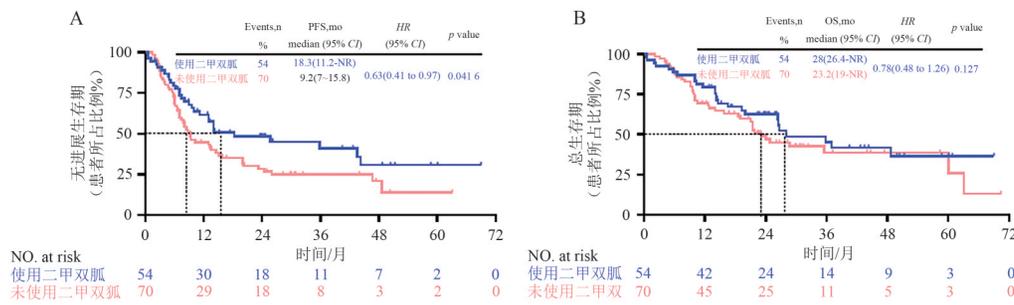


图5 按二甲双胍治疗状态分层的Kaplan-Meier曲线

Fig. 5 Kaplan-Meier Curves Stratified by Metformin Treatment Status

表2 HbA1c水平与用药史对PFS和OS影响的单因素Cox回归分析

Tab. 2 Univariate Cox regression analysis of the effects of HbA1c levels and medication history on PFS and OS

分类	PFS					OS				
	例数	Event N	HR	95% CI	P	例数	Event N	HR	95% CI	P
HbA1c										
<7%	34	22	—	—		34	14	—	—	
≥7%	84	56	1.10	0.67~1.80	0.707	84	46	1.50	0.82~2.74	0.185
用药史										
二甲双胍	54	30	—	—		54	26	—	—	
α-糖苷酶抑制剂	6	5	1.74	0.67~4.51	0.252	6	3	1.18	0.35~4.00	0.785
多种药物联用	6	5	1.69	0.66~4.37	0.276	6	5	1.77	0.68~4.62	0.246
未用药	29	20	1.44	0.82~2.54	0.205	29	17	1.27	0.69~2.34	0.451
磺脲类	5	4	1.89	0.66~5.37	0.234	5	2	0.98	0.23~4.16	0.983
胰岛素	24	18	1.66	0.92~2.97	0.092	24	12	1.28	0.64~2.55	0.483

2.6 疗效分析及安全性分析

在纳入分析的总体患者中,共有 23 例达到 CR, 568 例达到 PR, 345 例表现为 SD, 其余 152 例为 PD 或无法评估。非糖尿病组观察到 CR 22 例、PR 499 例、SD 302 例;T2DM 组 CR 1 例、PR 69 例、SD 43 例。非糖尿病组与 T2DM 组的 ORR 分别为 54.0% 和 56.5%, DCR 分别为 85.4% 和 91.1%。尽管两组间 ORR 未见显著差异,但值得注意的是,T2DM 组的 DCR 高于非糖尿病组(表 3)。

安全性分析结果显示,两组任何级别 irAEs 的总体发生率差异无统计学意义,但 T2DM 组 ≥3 级严重 irAEs 的发生率显著高于非糖尿病组 (15.3% vs. 6.8%, $P=0.001$)。在 irAEs 具体类型方面,T2DM 组

表 3 T2DM 组与非糖尿病组疗效比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the efficacy between T2DM group and non-diabetes group [n (%)]

组别	例数	ORR	DCR
非糖尿病组	964	521(54.0)	823(85.4)
T2DM 组	124	70(56.5)	113(91.1)
总体	1 088	591(54.3)	936(86.0)

任何级别皮疹的发生率显著高于非糖尿病组 (8.1% vs. 3.7%, $P=0.020$), ≥3 级转氨酶升高的发生率亦显著高于非糖尿病组 (5.6% vs. 1.6%, $P=0.010$)。两组其他类型 irAEs 的发生率均无显著差异(表 4)。

表 4 T2DM 组与非糖尿病组 irAEs 比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of irAEs between T2DM group and non-diabetes group [n (%)]

irAEs	1~5 级			≥3 级		
	T2DM 组 (n=124)	非糖尿病组 (n=964)	<i>P</i>	T2DM 组 (n=124)	非糖尿病组 (n=964)	<i>P</i>
肺炎	11(8.9)	77(8.0)	0.732	3(2.4)	12(1.2)	0.442
肝炎	4(3.2)	31(3.2)	0.793	1(0.8)	5(0.5)	1.000
心肌炎	5(4.0)	14(1.5)	0.089	0(0.0)	5(0.5)	0.591
肠炎	0(0.0)	12(1.2)	0.387	0(0.0)	2(0.2)	1.000
皮疹	10(8.1)	36(3.7)	0.020	1(0.8)	5(0.5)	1.000
肾功能不全	10(8.1)	70(7.3)	0.724	1(0.8)	4(0.4)	1.000
乏力	7(5.6)	40(4.1)	0.445	0(0.0)	0(0.0)	1.000
甲状腺功能亢进	8(6.5)	59(6.1)	0.884	0(0.0)	0(0.0)	1.000
甲状腺功能减退	17(13.7)	125(13.0)	0.824	0(0.0)	0(0.0)	1.000
胆红素升高	13(10.5)	66(6.8)	0.148	1(0.8)	3(0.3)	1.000
转氨酶升高	26(21.0)	204(21.2)	0.942	7(5.6)	15(1.6)	0.010
白细胞减少	5(4.0)	17(1.8)	0.100	1(0.8)	0(0.0)	0.200
中性粒细胞减少	5(4.0)	14(1.5)	0.089	2(1.6)	1(0.1)	0.110
贫血	12(9.7)	72(7.5)	0.340	2(1.6)	10(1.0)	1.000
总体	80(64.5)	659(68.4)	0.379	19(15.3)	66(6.8)	0.001

3 讨论

本研究首次在接受 ICIs 联合化疗的晚期 NSCLC 患者中系统评估了 T2DM 及其治疗药物对疗效与安全性的影响。研究结果表明,合并 T2DM 是患者 PFS 的独立保护因素,但其对 OS 的改善作用有限。安全性方面,尽管任何级别 irAEs 的发生率组间无显著差异,但 T2DM 患者发生 ≥3 级 irAEs 的风险显著升高。值得注意的是,在 T2DM 患者中,二甲双胍治疗与更优的 PFS 显著相关 ($HR=0.63$, 95%

$CI: 0.41\sim 0.97$, $P=0.041$ 6), 提示其可能在这一特定人群中发挥协同抗肿瘤作用。疗效指标分析结果显示,尽管 T2DM 组与非糖尿病组 ORR 相近 (56.5% vs. 54.0%), 但匹配后 T2DM 组中位 PFS 显著优于非糖尿病组 (13.0 个月 vs. 10.7 个月, $P=0.047$ 9), 提示 T2DM 带来的生存获益可能并非源于免疫治疗初期的肿瘤快速缩小效应,而更倾向于与改善机体对疾病的长期控制能力、延缓肿瘤进展相关。我们推测,这种持久的生存优势可能通过多种机制实现,包括 T2DM 相关代谢状态或降糖药物对肿瘤免疫微

环境的调节作用,以及通过代谢重编程机制抑制肿瘤的适应性进化和再生长能力,从而为患者提供更持久的临床获益。

本研究观察到一个值得关注的现象:合并 T2DM 在为晚期 NSCLC 患者带来 PFS 获益的同时,也显著增加了 ≥ 3 级 irAEs 的发生风险。提示 T2DM 可能同时增强免疫治疗的抗肿瘤活性和免疫毒性,二者或共享某些免疫激活通路。因此,临床对于合并 T2DM 的患者,在追求疗效优势的同时,应格外警惕严重免疫毒性,尤其是肝损伤(如转氨酶升高)的风险,并加强监测和管理。

本研究结果与既往报道的合并糖尿病可延长肺癌患者 PFS 及 OS 的结论相一致^[18,30],但与另一些研究提出的糖尿病可能导致免疫治疗疗效较差的结论存在分歧^[31-32]。这种差异可能源于高血糖状态对肿瘤的双向调节作用:一方面,高血糖可能促进胰岛素抵抗,加速肿瘤进展^[18];另一方面,良好的血糖控制可能不仅延缓疾病进展,还能提高免疫治疗的响应率,从而改善患者的生存预后^[33]。此外,这也解释了 OS 未达统计学差异的原因:糖尿病相关心脑血管并发症的致死风险削弱了 OS 的增益;同时,本研究中 T2DM 组样本量有限($n=124$),统计效力可能不足以捕捉潜在差异^[21]。

机制探讨方面,本研究在免疫联合化疗的 T2DM-NSCLC 队列中证实二甲双胍可显著改善患者 PFS($HR=0.63$, 95% $CI:0.41\sim 0.97$, $P=0.0416$),其双重机制可能为:在直接抗肿瘤层面,二甲双胍通过激活 AMPK-mTOR 信号通路、抑制线粒体转运蛋白 SLC25A10^[34]及阻断 STAT3 磷酸化逆转化疗耐药^[35]等多重机制协同抑制肿瘤进展;在免疫调节层面,有研究证实二甲双胍可增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤疗效^[36],这与本研究结果一致,即二甲双胍可显著改善肺癌合并糖尿病患者的 PFS^[25,37-43]。

然而,本研究存在若干局限性。首先,回顾性设计的固有选择偏倚难以完全避免。尽管采用 PSM 平衡了年龄、分期、脑转移等基线混杂因素,显著提升了可比性,但两组均有 40%~50% 的患者 PD-L1 表达状态为“未知”。PD-L1 是 ICIs 疗效最明确的预测生物标志物,如此高比例的数据缺失可能构成巨大的潜在混杂因素,即使经过匹配仍无法完全排除其对 PFS 结果解读的影响。其次,样本量受限, T2DM 组仅 124 例患者,其中采用二甲双胍治疗者仅 54 例,统计效力不足,可能影响对 OS 差异的检测能

力,并限制更深层次的亚组分析。尽管本研究收集了部分患者的 HbA1c 数据,但单因素分析显示 HbA1c 水平(以 7% 为临界值)与 PFS 及 OS 均无显著相关性,未能验证血糖控制水平与疗效之间的关联。最后,对后续治疗模式的分析发现,各类治疗方案均未显示出显著的生存获益,由于非糖尿病组具体的后续治疗比例不详,这种后续治疗差异仍可能是影响最终 OS 结果解读的一个潜在混杂因素。

4 结论

在接受 ICIs 联合化疗的晚期 NSCLC 患者中,合并 T2DM 与更优的 PFS 相关,这一生存获益在接受二甲双胍治疗的患者群体中尤为显著。然而,合并糖尿病也会显著增加 ≥ 3 级 irAEs 的发生风险,尤其是肝脏毒性。因此,临床对于此类特殊人群,在利用其潜在生存获益的同时,必须加强治疗过程中的毒性监测与管理。糖尿病状态对 OS 的最终影响及潜在机制,以及二甲双胍在肿瘤免疫调节中的确切作用,仍需通过前瞻性研究设计和更大规模的队列研究来进一步验证。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN M J, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J]. 2020, 383(7): 640-649. DOI: 10.1056/NEJMoa1916623.
- [3] SAINT-PIERRE C, HERSKOVIC V, SEPÚLVEDA M. Multi-disciplinary collaboration in primary care: a systematic review [J]. Fam Pract, 2018, 35(2): 132-141. DOI: 10.1093/fampra/cmz085.
- [4] SUN C, MEZZADRA R, SCHUMACHER T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint [J]. Immunity, 2018, 48(3): 434-452. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- [5] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 345-362. DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5.
- [6] WHITE-AL HABEEB N M A, GARCIA J, FLESHNER N, et al. Metformin elicits antitumor effects and downregulates the histone methyltransferase multiple myeloma SET domain (MMSET) in prostate cancer cells [J]. Prostate, 2016, 76(16): 1507-1518. DOI: 10.1002/pros.23235.
- [7] DAFNI U, TSOURTI Z, VERVITA K, et al. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2019, 134: 127-140. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.029.
- [8] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. Nat Rev

- Endocrinol, 2018, 14(2): 88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
- [9] LUO J H, CHEN Y J, CHANG L J. Fasting blood glucose level and prognosis in non–small cell lung cancer (NSCLC) patients [J]. Lung cancer, 2012, 76(2): 242–247. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.10.019.
- [10] HAN R, LI J, WANG Y, et al. Low BMI patients with advanced EGFR mutation–positive NSCLC can get a better outcome from metformin plus EGFR–TKI as first–line therapy: A secondary analysis of a phase 2 randomized clinical trial [J]. Chin Med J Pulm Crit Care Med, 2023, 1(2): 119–124. DOI: 10.1016/j.pccm.2023.04.006.
- [11] YAO Y, XU X Y, YANG L F, et al. Patient–derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer [J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(1): 17–26. e6. DOI: 10.1016/j.stem.2019.10.010.
- [12] LUO J H, HENDRYX M, QI L H, et al. Pre–existing diabetes and lung cancer prognosis [J]. Br J Cancer, 2016, 115(1): 76–79. DOI: 10.1038/bjc.2016.141.
- [13] CHO I Y, CHANG Y, SUNG E, et al. Glycemic status, insulin resistance, and mortality from lung cancer among individuals with and without diabetes [J]. Cancer Metab, 2024, 12(1): 17. DOI: 10.1186/s40170–024–00344–4.
- [14] TSENG C H. Higher risk of mortality from lung cancer in Taiwanese people with diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 102(3): 193–201. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.019.
- [15] JACOBI O, LANDMAN Y, REINHORN D, et al. The relationship of diabetes mellitus to efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non–small cell lung cancer [J]. Oncology, 2021, 99(9): 555–561. DOI: 10.1159/000516671.
- [16] QU J J, LI Y K, WU B G, et al. CD161⁺CD127⁺CD8⁺ T cell subsets can predict the efficacy of anti–PD–1 immunotherapy in non–small cell lung cancer with diabetes mellitus [J]. Oncoimmunology, 2024, 13(1): 2371575. DOI: 10.1080/2162402X.2024.2371575.
- [17] DO M T, KIM H G, KHANAL T, et al. Metformin inhibits heme oxygenase–1 expression in cancer cells through inactivation of Raf–ERK–Nrf2 signaling and AMPK–independent pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 271(2): 229–238. DOI: 10.1016/j.taap.2013.05.010.
- [18] LI X J, FANG H Y, ZHANG D W, et al. Long–term survival analysis of patients with stage IIIB–IV non–small cell lung cancer complicated by type 2 diabetes mellitus: A retrospective propensity score matching analysis [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(23): 3268–3273. DOI: 10.1111/1759–7714.14676.
- [19] LU M M, ZHOU J H, WANG L, et al. Analysis of factors influencing lung cancer in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(27): e43054. DOI: 10.1097/MD.00000000000043054.
- [20] WANG N F, TANG H M, LIU F L, et al. Prolonged progression–free survival and overall survival are associated with diabetes mellitus but inversely associated with levels of blood glucose in patients with lung cancer [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(7): 786–791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000739.
- [21] XIN W X, ZHENG X W, DING H Y, et al. Impact of metformin use on survival outcomes in non–small cell lung cancer treated with platinum [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13652. DOI: 10.1097/MD.00000000000013652.
- [22] STOROZHUK Y, HOPMANS S N, SANLI T, et al. Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non–small cell lung cancer (NSCLC) through ATM and AMPK [J]. Br J Cancer, 2013, 108(10): 2021–2032. DOI: 10.1038/bjc.2013.187.
- [23] WINK K C J, BELDERBOS J S A, DIELEMAN E M T, et al. Improved progression free survival for patients with diabetes and locally advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) using metformin during concurrent chemoradiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2016, 118(3): 453–459. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.012.
- [24] GROENENDIJK F H, MELLEMA W W, VAN DER BURG E, et al. Sorafenib synergizes with metformin in NSCLC through AMPK pathway activation [J]. Int J Cancer, 2015, 136(6): 1434–1444. DOI: 10.1002/ijc.29113.
- [25] LIN J J, GALLAGHER E J, SIGEL K, et al. Survival of patients with stage IV lung cancer with diabetes treated with metformin [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(4): 448–454. DOI: 10.1164/rccm.201407–13950C.
- [26] KAKARLAPUDI Y, KONDABOLU S K, TEHSEEN Z, et al. Effect of metformin on vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with it: a meta–analysis [J]. Cureus, 2022, 14(12): e32277. DOI: 10.7759/cureus.32277.
- [27] RAMOS–CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune–related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38. DOI: 10.1038/s41572–020–0160–6.
- [28] CONROY M, NAIDOO J. Immune–related adverse events and the balancing act of immunotherapy [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 392. DOI: 10.1038/s41467–022–27960–2.
- [29] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, 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.
- [30] MALLARDO D, WOODFORD R, MENZIES A M, et al. The role of diabetes in metastatic melanoma patients treated with nivolumab plus relatlimab [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 753. DOI: 10.1186/s12967–023–04607–4.
- [31] LESHEM Y, DOLEV Y, SIEGELMANN–DANIELI N, et al. Association between diabetes mellitus and reduced efficacy of pembrolizumab in non–small cell lung cancer [J]. Cancer, 2023, 129(18): 2789–2797. DOI: 10.1002/cncr.34918.
- [32] NGUYEN N N, NGUYEN T HHA, HOANG K D, et al. The prognostic significance of diabetes in non–small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta–analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 218: 111930. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.111930.
- [33] ZENG X H, XU C, CHENG J N, et al. Poor glycemic control might compromise the efficacy of chemotherapy in non–small cell lung cancer patients with diabetes mellitus [J]. Cancer Med, 2020, 9(3): 902–911. DOI: 10.1002/cam4.2750.
- [34] ZHAO Q, ZHOU X S, CURBO S, et al. Metformin downregulates the mitochondrial carrier SLC25A10 in a glucose dependent manner [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 156: 444–450. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.015.
- [35] LIN C C, YE H H, HUANG W L, et al. Metformin enhances cisplatin cytotoxicity by suppressing signal transducer and activator of transcription–3 activity independently of the liver ki-

- nase B1-AMP-activated protein kinase pathway [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2): 241-250. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0244OC.
- [36] WANG Y F, SUN Y, HU J G, et al. Clinical Effect of Treatment with Metformin for Type 2 diabetes on non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy: a retrospective study [J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 6595-6604. DOI: 10.2147/IJGM.S495449.
- [37] WAN G X, YU X J, CHEN P, et al. Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 35437-35445. DOI: 10.18632/oncotarget.8881.
- [38] CAO X, WEN Z S, WANG X D, et al. The clinical effect of metformin on the survival of lung cancer patients with diabetes: a comprehensive systematic review and meta-analysis of retrospective studies [J]. *J Cancer*, 2017, 8(13): 2532-2541. DOI: 10.7150/jca.19750.
- [39] XU T B, LI D S, HE Y, et al. Prognostic value of metformin for non-small cell lung cancer patients with diabetes [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 60. DOI: 10.1186/s12957-018-1362-1.
- [40] TAN B X, YAO W X, GE J, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes [J]. *Cancer*, 2011, 117(22): 5103-5111. DOI: 10.1002/cncr.26151.
- [41] LU Y, HU Y H, ZHAO Y, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on the prognosis of non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 321. DOI: 10.3390/jcm12010321.
- [42] ARRIETA O, VARELA-SANTOYO E, SOTO-PEREZ-DE-CELIS E, et al. Metformin use and its effect on survival in diabetic patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 633. DOI: 10.1186/s12885-016-2658-6.
- [43] CHUANG M C, YANG Y H, TSAI Y H, et al. Survival benefit associated with metformin use in inoperable non-small cell lung cancer patients with diabetes: a population-based retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191129. DOI: 10.1371/journal.pone.0191129.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 杨丹, 孙源泽, 黄哲, 等. 合并 2 型糖尿病的晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗的临床特征与结局分析[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(5): 589-599. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.04.

Cite this article as: YANG Dan, SUN Yuanze, HUANG Zhe, et al. Clinical characteristics and outcome analysis of immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with type 2 diabetes mellitus [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 589-599. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.04.