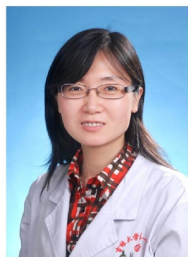


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.001

· 专家论坛 ·

免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战

白日兰, 崔久菟 (吉林大学第一医院肿瘤中心, 吉林 长春 130021)



崔久菟 教授、主任医师、博士生导师, 现任吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科主任; 兼任中国研究型医院生物治疗学专业委员会副主任委员、肺癌生物治疗学组组长, 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常务委员, 中华医学生物免疫学会常务委员, 中国抗癌协会营养与支持委员会肿瘤免疫营养学组组长, 中国临床肿瘤学会理事, 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员, 中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员等。主持和参加国家科技部重大慢性疾病项目 1 项、国家自然科学基金重点项目 1 项、国家自然科学基金项目 4 项、国家卫生部临床重点项目 3 项和教育部科学技术研究基金资助的项目 1 项。在 *Blood*、*Leukemia*、*Mol Cell Proteomics*、*Clin Cancer Res* 等国际期刊上发表 SCI 收录文章 80 余篇, 主编学术著作 4 部, 主译学术著作 2 部。

[摘要] 近年来, 通过增强机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在抗肿瘤治疗中的应用获得了显著的临床疗效。然而, 多项证据表明, 免疫治疗在激活免疫系统的同时可导致独特的免疫相关不良反应 (immune-related adverse event, irAE), 影响免疫治疗的疗效或需要中止治疗。近几年, 随着 ICI 治疗临床试验的广泛开展, irAE 的发生情况、不良反应谱及其有效管理手段的开发越来越得到临床医生的关注。常见的 irAE 包括皮炎和甲状腺炎等, 而不同种类 ICI、不同治疗剂量或组合疗法, 均可导致不同的 irAE 谱, 同一 ICI 作用于不同肿瘤所致的不良反应谱亦有不同。目前认为, irAE 的发生与机体自身免疫系统功能的改变相关, 包括机体免疫系统过度激活、自身免疫耐受性的打破等, 但其具体机制仍不十分清楚。结合近年来在 ICI 治疗中 irAE 相关分子机制和预测标志物的关键理论和认识方面取得的诸多新进展, 对 irAE 的发生特点和分子机制进行总结, 并就其预测性标志物开发、irAE 管理原则改进和治疗新探索进行述评。

[关键词] 肿瘤; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 预测性标志物

[中图分类号] R730.51; R730.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0419-12

Immune checkpoint inhibitor-related adverse events: New exploration and new challenges

BAI Rilan, CUI Jiwei (Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

[Abstract] In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs), by enhancing the killing effect of the human immune system on tumor cells, have obtained significant clinical efficacy in anti-tumor therapy. However, sufficient evidence has shown that immunotherapy can lead to unique immune-related adverse events (irAEs) when activating the immune system, which can affect the efficacy of immunotherapy or discontinue the treatment. In recent years, with the wide development of clinical trials of immunotherapy, more and more attention has been paid to the occurrence, adverse events profiles, as well as the development of effective management approaches of irAEs. Common irAEs include dermatitis and thyroiditis, etc. The use of different types of ICIs, different therapeutic doses or combination therapies can lead to different irAEs profiles, even the use of same ICI on different types of tumors can cause different irAEs profiles. At present, it is believed that the occurrence of irAEs is related to the changes of immune system, including excessive activation of the immune system and the breakdown of autoimmune tolerance, but the specific mechanism is still not very clear. This review integrated the new advances that have been made in recent years in the key theory and understanding of exploring the molecular mechanisms and predictive markers associated with irAEs of ICIs therapy to summarize the occurrence characteristics and molecular mechanisms of irAEs. This review also provide an overview of predictive markers, improvement on management principles, as well as

[基金项目] 国家重点研发项目资助 (No. 2016YFC1303800); 吉林省科技厅科技发展计划资助项目 (No. 20190303146SF); 吉林省发展和改革委员会省级产业创新专项资金资助项目 (No. 2017C022); 吉林省科技厅重点实验室建设项目资助 (No. 20170622011JC)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303800), the Science and Technology Development Project from the Department of Science and Technology of Jilin Province (No.20190303146SF), the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province (No.2017C022), and the Key Laboratory Construction Project from the Department of Science and Technology of Jilin Province (No.20170622011JC)

[作者简介] 白日兰 (1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作, E-mail: bairilan@foxmail.com

[通信作者] 崔久菟 (CUI Jiwei, corresponding author), E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

new explorations for the treatment of irAEs.

[Key words] tumor; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor (ICI); immune-related adverse event (irAE); predictive marker

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(5): 419-430. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.001]

近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI), 如抗程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death-1, PD-1)、程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4) 抗体, 通过增强机体免疫系统对肿瘤细胞的作用, 在抗肿瘤治疗中获得了显著的临床疗效, 开启了肿瘤免疫治疗的新纪元。多种 ICI 药物被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗多种晚期恶性肿瘤, 显著改善了患者的长期生存和生活质量。然而, 越来越多的证据表明, 与传统化疗不同, 免疫治疗在激活免疫系统的同时可产生独特的炎症性毒性, 称为免疫相关不良反应 (immune-related adverse event, irAE)。尽管大多数 irAE 倾向于是轻度且有自限性的, 但仍有一些严重不良反应不可预测, 导致影响免疫治疗的疗效或需要中止治疗和 (或) 给予免疫抑制剂, 或者出现严重甚至致死性的不良反应^[1]。因此, 需充分了解肿瘤患者 irAE 事件的发生特点和分子机制, 并通过有效识别预测性标志物帮助临床医生评估肿瘤患者的受益/风险比, 积极开发管理 irAE 的个体化策略。近几年, 随着免疫治疗临床试验的广泛开展, irAE 的发生情况和有效管理越来越受到临床医生的关注和热议; 另一方面, 通过精准检测技术的开发, 研究者对免疫治疗不良反应的分子机制和相关预测标志物有了更深入的探究, 在 irAE 发生和预测的关键理论和认识方面取得了诸多新进展。

1 irAE 发生的特点

1.1 irAE 的整体发生特点

ICI 相关 irAE 与传统化疗引起的不良反应存在本质区别: (1) 与化疗引起的不良反应相比, irAE 整体发生率较低。(2) irAE 的出现时间 (动力学) 特点通常由受累器官系统决定^[2], 从早期发生 (治疗第 1 周) 至延迟事件发生 (急性肾损伤最长 26 周), 主要发生时间窗为 4~12 周, 而绝大多数事件发生在前 2 个月, 称为“关键药物警戒时间窗 (critical pharmacovigilance window)” ; 延迟事件包括风湿性疾病 (关节炎的中位发生时间为 81 d, 系统性红斑狼疮的平均发生时间为 196 d)、糖尿病 (平均发生时间为 116 d)、严重皮肤反应 (使用抗 CTLA-4 药物后平均发生时间为 65 d) 和甲状腺功

能异常 (抗 PD-1/PD-L1 药物的中位时间为 92 d)^[3]。

(3) irAE 以 1~2 级为主, 3~4 级发生率低, 大部分为可逆性^[4]。ICI 通常与短暂性 irAE 有关, 其中大部分可在几周内消失, 而与免疫治疗有关的内分泌疾病往往是不可逆的, 需长期使用激素替代疗法。(4) 不同 ICI 的 irAE 毒性谱和发生率有所差异。(5) 同一 ICI 作用于不同肿瘤时产生的毒性谱不同。(6) 现实情况中, 不良反应的发生率远高于临床研究和文献中的报道。

常见的 irAE 包括皮炎和甲状腺炎, 较不常见但严重的 irAE 包括肺炎、胃肠道 (gastro-intestinal tract, GIT) 相关不良反应、肝炎、肾炎、垂体炎 (垂体功能障碍)、肾上腺炎和肌炎, 以及罕见的免疫毒性如 1 型糖尿病、心脏、神经和血液学相关毒性等^[5]。首次服用 ICI 后发生率最高的是皮肤毒性, 在高达 47%~68% 接受抗 CTLA-4 治疗的患者和 30%~40% 接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的患者中可观察到^[6], 通常出现在伊匹木单抗首次给药后 2~3 周内, 主要临床表现有皮疹、瘙痒和水疱^[7]。皮肤相关毒性的程度一般较轻, 大多数患者可继续接受免疫治疗, 但在某些情况下可出现严重皮肤反应, 如 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死溶解^[8], 应考虑永久停药。CTLA-4 抑制剂治疗中更常见的 irAE 是广泛性瘙痒和皮疹, 抗 PD-1/PD-L1 药物治疗中黏膜炎、干燥和白癜风则更常见^[8]。GIT 不良反应, 如腹泻和结肠炎更常见于抗 CTLA-4 抗体治疗, 在伊匹木单抗治疗患者中的发生率为 30%~40%^[9], 3/4 级腹泻高达 10%, 而抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗的发生率仅为 1%~2%^[10]。GIT 相关不良反应通常出现在伊匹木单抗第 2 次给药后, 治疗的 5~10 周, 可能表现为黏膜炎、口疮、胃炎、结肠炎和腹痛等不良反应, 并且会出现腹泻、便血或便黏液, 严重者可发展为中毒性巨结肠和穿孔^[11]。抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗均可引起肝毒性, 发生率为 2%~9%, 而两者联合时可高达 20%^[12]。肝脏不良反应出现在伊匹木单抗第 3 次给药后, 治疗的 12~16 周, 症状多为无症状肝酶升高, 部分患者可见发热、乏力和黄疸。抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗引起的内分泌毒性中发生率最高的是垂体炎和甲状腺功能减退, 达 10%^[12]。内分泌功能障碍通常出现在第 4 次给药后, 治疗的第 9 周, 可表现为免疫相关甲状腺炎、甲状腺功能减退/甲状腺功能亢进、免疫介导的肾上

腺炎、垂体炎等^[13]。免疫性肺炎是 ICI 治疗的严重 irAE，在接受纳武利尤单抗和派姆单抗治疗的 NSCLC 患者中，有 5%~7% 的患者报告了 3 级或以上的肺炎，而伊匹木单抗组症状性肺炎的发生率仅 1%^[14]，既往接受过胸部放疗的患者风险增加。肺部不良反应出现较晚，在伊匹木单抗首次给药 8~14 周后可观察到^[15]。胸片或 CT 影像学上多表现为浸润影，停药后迅速消退，而对于复发性 2~4 级 irAE 病例应永久停止免疫治疗。其他罕见 irAE 有眼部不良反应、免疫相关肾炎、神经系统疾病以及血液学不良反应等。

1.2 不同 ICI 的不良反应该谱不同

不同种类 ICI、不同治疗剂量或组合法，均可导致不同的 irAE 毒性谱。ICI 单药治疗中报告的任何级别 irAE 的发生率为 15%~90%，需停止免疫治疗或应用免疫抑制剂治疗的严重 irAE 发生率估计为 0.5%~13.0%^[9, 16]。CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抑制剂利用不同机制介导 T 细胞反应，因而产生的毒性模式和毒性动力学有差异。总体上，抗 PD-1/PD-L1 药物引起的不良反应更少，在高达 70% 接受抗 CTLA-4 治疗和 50% 接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的患者中可观察到 irAE^[17-18]，3 级 irAE 发生率分别为 28%~56% 和 21%~32%^[19-22]。结肠炎、垂体炎、皮疹和皮肤瘙痒更常见于抗 CTLA-4 抗体治疗，而免疫性肺炎、甲状腺功能减退、肌肉关节痛和白癜风抗 PD-1 抗体治疗中更为常见^[23]。另一方面，抗 PD-1 与抗 PD-L1 药物不良反应发生谱也具有显著差别：一项涉及 125 项临床试验、20 128 例患者的系统综述和荟萃分析显示，与派姆单抗相比，纳武利尤单抗治疗相关的所有级别 irAE (OR: 1.28, 95%CI: 0.97~1.79) 和 ≥3 级不良事件 (OR: 1.30, 95%CI: 0.89~2.00) 的平均发生率更高相关。PD-1 抑制剂引起的 ≥3 级 irAE 平均发生率高于 PD-L1 抑制剂 (OR: 1.58, 95%CI: 1.00~2.54)^[24]。ICI 毒性谱的异质性甚至表现在相同类别 ICI 之间，例如，卡瑞利珠单抗 (camrelizumab) 反应性皮肤毛细血管内皮增生症 (reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP) 发生率 [145/217 例 (67%)] 较其他 PD-1 抑制剂更常见^[25]。此外，不同 ICI 剂量与不良反应谱间的关系不同^[26]。随着伊匹木单抗剂量从 3 mg/kg 增加到 10 mg/kg，严重级别 irAE 的风险从 7% 增加至 25%，主要由腹泻发作增加所致。然而，纳武利尤单抗剂量从 3 mg/kg 增加到 10 mg/kg 时未观察到该模式。派姆单抗严重级别毒性在 10 mg/kg 每 2 或 3 周一剂的剂量和 FDA 批准的 2 mg/kg 每 3 周 1 次的剂量间是相似的^[27]。因此，抗 CTLA-4 抗体引起的毒性具有剂量依赖

性，而抗 PD-1/PD-L1 抗体的毒性与剂量无关。

随着联合免疫治疗方案的广泛使用，irAE 的发生频率和严重性可能会增加。研究显示，93% 患者在接受抗 PD-1 和抗 CTLA-4 联合治疗后均出现 irAE，其中 3 或 4 级 irAE 发生率 (50%) 显著高于任一单一药物给药^[28]，并可导致 1/3 患者中止治疗^[16]。在黑色素瘤试验中，抗 PD-1 单一疗法高级别 irAE 率为 21%，抗 CTLA-4 为 28%，而两者联合使用高级别毒性达 59%^[29]。而 Checkmate 227 研究证据证明，纳武利尤单抗 (3 mg/kg Q2W) 联合低剂量伊匹木单抗 (1 mg/kg Q6W) 无新的安全性信号出现，安全性优于高剂量伊匹木单抗的联合方案，同时相比单药没有观察到治疗相关死亡率的增加^[30]。因此，改变联合治疗模式，包括药物联合的剂量、应用顺序或周期等，有可能提高治疗安全性。此外，免疫治疗与化疗、靶向治疗等其他药物联合应用会产生不同的毒性特征。例如，伊匹木单抗与达卡巴嗪联合给药的肝毒性更大^[31]；与卡铂和紫杉烷类联合治疗导致更多的皮肤毒性表现^[32]；与维罗非尼联合治疗时观察到更多的肾毒性和肝毒性事件^[33]。然而，近期一项大型研究对来自 10 项研究的 5 931 例晚期 NSCLC 一线治疗患者的汇总分析显示，与抗 PD-(L)1 单药治疗相比，化疗联合 PD-1/L1 抑制剂可降低总体以及大多数 irAE 的发生率，例如免疫相关性肺炎、内分泌和皮肤不良反应，3 级以上的 irAE 发生率也明显更低 (7.1% vs 10.6%; RR: 0.516, 0.291~0.916)^[34]。这提示，化疗联合 ICI 治疗可能在增加疗效的同时降低毒性反应，为临床治疗决策提供参考价值，值得在未来的临床实践中进一步验证。

1.3 致死性 irAE 谱的特点

多项研究强调了 ICI 相关死亡事件的特征。整体上，致死性不良反应通常发生在联合治疗、抗 PD-1 和伊匹木单抗单药治疗开始后早期 (中位数分别为 14.5、40.0 和 40.0 d)^[4]。WANG 等^[4]进行了一项涉及 112 项试验 19 217 例患者的荟萃分析，结果显示，不同 ICI 的 irAE 致死率不同：抗 PD-1 0.36%、抗 PD-L1 0.38%、抗 CTLA-4 1.08% 和 PD-1/PD-L1 联合 CTLA-4 1.23%。不仅如此，WANG 等^[4]还查询了全球药物不良反应数据库 Vigilyze-Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>) 中的共 31 059 例免疫相关病例，并识别了 613 例 (1.97%) 致死性 ICI irAE，同样显示不同治疗药物间差异较大：抗 CTLA-4 药物死亡率较抗 PD-1/PD-L1 更高，主要为结肠炎 [135 例 (70%)]，抗 PD-1/PD-L1 相关死亡较广泛，主要是肺炎 [333 例 (35%)]、肝炎 [115 例 (22%)] 和神经系统相关毒性 [50 例 (15%)]，

联合用药死亡率更高, 更常累及多器官, 主要为结肠炎 [32 例 (37%)] 和心肌炎 [22 例 (25%)]。尽管致死性 irAE 发生率总体上低于常见肿瘤干预措施的致死率, 如铂双药化疗 0.9%、靶向治疗 0~4%, 但以上研究数据均强调了及时识别和早期管理 irAE 的重要性, 以防止治疗中断并尽可能减少死亡。

1.4 同一 ICI 在不同肿瘤中产生的 irAE 谱不同

近期一项 ICI 治疗相关的荟萃分析结果表明, 相比于 NSCLC, 黑色素瘤患者皮肤瘙痒和皮疹、结肠炎和腹泻 irAE 发生频率较高, 肺炎发生频率较低, 而 NSCLC 患者中更可能发生免疫性肺炎^[23]; 相比于肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC), 黑色素瘤患者皮疹和瘙痒、甲状腺功能减退、肌痛、关节痛及腹泻更常见, 而肺炎和呼吸困难在 RCC 中更常见, 差异均有统计学意义^[23]; 在肝癌患者中, 疲劳、转氨酶升高、皮疹和瘙痒、腹泻等皮肤和消化道不良反应发生率更高^[23]。应用派姆单抗的卵巢癌患者中, 疲劳、消化道症状、瘙痒、皮疹、甲状腺功能减退等的发生率更高。

不同 irAE 发生率及临床表现汇总见表 1。

2 irAE 的发生机制

对发生 irAE 组织的病理生理学特征进行分析有助于剖析其发生的分子生物学机制。例如, 对 ICI 治疗相关干燥综合征临床病理学特征的分析显示, 病变组织伴弥漫性淋巴细胞浸润 (主要由 CD3⁺T 细胞组成, CD4⁺T 细胞比例略高于 CD8⁺T 细胞) 和结构扭曲或腺泡损伤^[35]。irAE 发生的确切病理生理学机制尚不清楚, 目前认为其与机体自身免疫系统功能的改变相关, 包括机体免疫系统过度激活、自身免疫耐受性的打破, 或者机体对抗原的识别更加敏感而攻击自身组织。

2.1 自身免疫耐受破坏

irAE 与免疫系统的强烈激活、T 细胞的活化有关。免疫检查点是 T 细胞功能的负调控因子, 参与维持自身耐受和免疫稳态的调节, 该过程使免疫系统能够保护自身组织细胞^[36-37]。因此, 当使用 ICI 阻断免疫检查点分子时, 可能通过改变机体免疫状态引起自身免疫反应, 或者使亚临床炎症器官发生明显的临床炎症反应。一般认为, CTLA-4 通路在 T 细胞反应的早期阶段 (免疫致敏阶段) 发挥抑制作用, 激活中央淋巴组织的 T 细胞, 同时影响调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的功能。因此, CTLA-4 抗体引起的 irAE 发生率较高、比较广泛或特异性较小、毒性较强。而 PD-1/PD-L1 通路被认为可在外周组织免疫应答的后期 (免疫效应阶

段) 抑制 T 细胞, 维持外周免疫耐受性。因此, 其引起的 irAE 发生率较低, 较局限或特异性较强, 毒性相对弱。同样地, 在 CTLA-4 基因敲除小鼠中发生了致死性淋巴组织增生性疾病, 而 PD-1 基因敲除小鼠中发生了更局限、可逆性的自身免疫, 包括关节炎和心肌病^[38]。

Treg 及其表面表达的多种检查点分子对免疫耐受的维持至关重要, 其动态平衡的丧失与 irAE 的发生相关。例如, 人和小鼠 CTLA-4 功能不全的特点是出现复杂的免疫失调综合征, 导致致命性的自身免疫; 在 Foxp3DTR-GFP 小鼠肿瘤模型中研究了 Treg 的耗竭, 结果显示大多数小鼠清除了肿瘤, 但随后受影响器官中效应 T 细胞的扩增和血清中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 的增加使得小鼠发展为多器官自身免疫^[39]; ALISSAFI 等^[40]证明, 抗 CTLA-4 药物可破坏 Foxp3⁺Treg 与抗原提呈细胞之间的相互作用, 进而促进自身免疫反应; 最后, 有研究^[41]提出, 除阻断 B7-CTLA-4 相互作用外, 抗 CTLA-4 的治疗作用可能归因于肿瘤微环境中表达 Fc γ 受体的巨噬细胞的 ADCC 介导的 Treg 的耗竭, 进而导致外周耐受性的丧失和 irAE 的发生。CTLA-4 在 Treg 上组成性表达, 而 PD-1 表达仅限于 Treg 的较小亚群, 这也提示了抗 CTLA-4 抑制剂比 PD-1 抑制剂可引发更高的 irAE 的可能原因。

2.2 共同抗原交叉提呈

irAE 可能由肿瘤和炎症器官存在的共同抗原触发。在应用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗后发展为暴发性心肌炎的 2 名转移性黑色素瘤患者的尸检中发现, 心肌组织/心脏传导系统中存在明显的浸润性 T 细胞和巨噬细胞^[42], 进而通过 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 测序对浸润的 T 细胞进行分析发现, 心肌、骨骼肌和肿瘤中具有相似的高频 TCR。因此推测, 该 T 细胞群可能对正常组织和肿瘤之间的共有抗原具有反应性^[42]。在一项针对 73 例接受抗 PD-1 抗体治疗的 NSCLC 患者的前瞻性队列研究^[43]中, 34.2% 的患者出现了皮肤性 irAE, 对其中 4 例皮肤和肿瘤组织匹配的样本进行了 TCR 克隆型分析, 发现所有患者皮肤和肿瘤中均存在相似的 T 细胞克隆。研究^[43]进一步证实, 皮肤和肿瘤间共有 9 种候选共同抗原, 它们可有效激发患者外周血单个核细胞中基于 IFN- γ 的 T 细胞应答。白癜风是一种由自身免疫系统攻击黑色素细胞引起的色素缺失性疾病。在 ICI 治疗的黑色素瘤病例中发现, 肿瘤和白癜风皮损中具有相同克隆的 CD8⁺T 细胞的浸润, 并且, 在黑色素瘤细胞和正常黑色素细胞中均存在共有的抗黑色素瘤相关抗原

(MART-1、gp100 和酪氨酸失活蛋白 1 和 2) 的循环抗体, 提示存在自身免疫机制, 即识别自身抗原和攻击黑色素瘤细胞的 T 细胞克隆之间具有交叉反应性^[44]。尽管如此, 需对接受抗 PD-1 治疗的其他肿瘤患者进行进一步前瞻性皮肤病学检查来验证这一假设。

表 1 不同 irAE 发生率及临床表现汇总

irAE类别	药物	发生率	出现时间(以伊匹木单抗给药后为例)	主要表现(严重irAE)
任何级别irAEs		15%~93%	一般为3~6个月内, 实际可发生于开始时、治疗期间、治疗结束后	①器官特异性免疫相关不良反应, 如结肠炎、肝炎、肺炎、甲状腺功能减退、垂体炎等; ②免疫激活相关一般不良反应, 如疲乏、腹泻和皮疹等; ③肌肉骨骼相关不良反应, 如关节痛、背痛、肌肉骨骼疼痛等
	抗CTLA-4	70%		
	抗PD-1/PD-L1	50%		
	联合用药	93%		
3级以上irAEs			—	
	抗CTLA-4	28%~56%		
	抗PD-1/PD-L1	21%~32%		
	联合用药	50%~59%		
严重irAEs (需停药或应用免疫抑制剂治疗)		0.5%~13%		
致死性irAEs			—	结肠炎、肺炎、肝炎、心肌炎、神经系统相关毒性、肾炎、感染、多器官衰竭等
	抗PD-1	0.36%		
	抗PD-L1	0.38%		
	抗CTLA-4	1.08%		
	联合用药	1.23%		
不同部位irAE				
皮肤毒性			2~3周	皮疹、瘙痒、水疱、白癜风、黏膜炎等(Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死溶解)
	抗CTLA-4	47%~68%		
	抗PD-1/PD-L1	30%~40%		
胃肠道毒性			5~10周	黏膜炎、口疮、胃炎、结肠炎和腹痛腹泻等(中毒性巨结肠和穿孔)
	抗CTLA-4	30%~40%		
	抗PD-1/PD-L1	1%~2%		
肝毒性			12~16周	无症状肝酶升高、发热、乏力和黄疸(急性肝损伤、肝衰竭)
	免疫单药	2%~9%		
	联合用药	20%		
内分泌毒性		约10%	9周左右	免疫相关甲状腺炎、甲状腺功能减退/甲状腺功能亢进、免疫介导的肾上腺炎、垂体炎(甲状腺危象等)
免疫性肺炎			8~14周	胸片或CT影像学上多表现为浸润影
	抗CTLA-4	1%		—
	抗PD-1/PD-L1	5%~7%		

2.3 抗原表位扩散

ICI 治疗的作用机制之一是诱导针对肿瘤细胞抗原的免疫应答。而在免疫应答过程中, 肿瘤细胞死亡释放的次级(非靶向)肿瘤抗原可通过扩散引发随后的免疫应答, 称为抗原扩散^[45], 这也在一定程度上解释了免疫反应的滞后性和延迟性。例如, 在转移性去势抵抗性前列腺癌患者中, sipuleucel-T 诱导了对免疫抗原(PA2024)和(或)靶抗原(前列腺酸性磷酸酶)的早期免疫应答, 随后多数患者体内针对许多次级蛋白的抗体反应增加^[45]。这种抗原表位的扩散也可能引起免疫治疗相关的自身免疫反应。

2.4 B 细胞活化

自身抗体而非自身反应性 T 细胞可能介导 irAE。研究结果^[46-47]显示, 在接受抗 PD-1 治疗的患者中, 基线时存在或治疗开始后出现的抗甲状腺抗体均可能引发免疫治疗相关性甲状腺疾病。这提示 ICI 治疗中 B 细胞介导的体液免疫的激活可通过攻击自身抗原产生自身免疫性疾病^[48-49]。其本质是免疫治疗对 B 细胞的活化, 使机体对抗原的识别更加敏感, 从而与本身隐匿的自身抗体或激发的自身抗体发生免疫反应而造成损伤。另外, 免疫治疗激活的抗体还可与一些受体结合, 诱发受体、抗体和补体的一系列自身免疫反应, 如重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血和 1 型糖尿病。

2.5 炎性因子水平升高

细胞因子介导的自身耐受性下降或其他机制可参与 irAE 的病理生理过程。研究发现, 伊匹木单抗诱导的小肠结肠炎患者中 IL-17 水平升高^[50], 而基线 IL-17 水平较高的患者更有可能发展为严重小肠结肠炎^[51]。因此, ICI 诱导的肠炎可能由细胞因子 IL-17 介导, 并由此提出使用 IL-17 阻断方法治疗 ICI 诱导肠炎的可能性, 尽管理论上也存在逆转 ICI 有效抗肿瘤作用方面的风险。一些阻断 IL-17 的抗体, 如 secukinumab、ixekizumab 和 brodalumab, 已用于包括银屑病和强直性脊柱炎在内的风湿性疾病的治疗^[52]。在另一项研究^[53]中, 血清 INF- γ 诱导型趋化因子 CXCL-9 和 CXCL-10 的水平与 irAE 的发生有关。另外, NLRP3 (含 3 个 NOD 样受体家族的吡啶结构域) 炎症小体的激活可能参与了 irAE 的发病机制, 因此涉及 NLRP3 炎症小体的机制也可能影响 irAE 的类型及其严重性。据报道^[54], 活化的细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞释放的穿孔素可激活 DC 或其他类型细胞中的 NLRP3 炎症小体。

2.6 异位抗原的表达

垂体炎是一种病因不明(原发性)或可识别

(继发性)的垂体慢性炎症, 伊匹木单抗治疗的肿瘤患者中约有 4% 发现了未知诱导机制的垂体炎。在反复注射 CTLA-4 阻断抗体建立的继发性垂体炎小鼠模型中发现了脑垂体中的淋巴细胞浸润, 且循环血中存在自身抗体(这些抗体随后被证实为抗甲状腺素、抗促卵泡激素和抗促肾上腺皮质激素抗体), 这一现象在晚期肿瘤患者中得到证实^[55]。进而探究其机制发现, 垂体中, 特别是在泌乳素和促甲状腺素细胞中, 表达了 CTLA-4 蛋白和 mRNA。值得注意的是, 这些细胞成了补体激活的部位, 以补体 C3d 和 C4d 成分的沉积和类似于 II 型超敏反应的炎症级联反应为特征^[55], 表明抗 CTLA-4 抗体通过与垂体等正常组织上表达的 CTLA-4 直接结合, 进而激活补体级联反应, 以补体方式介导炎症^[56]。

2.7 肠道微生物破坏肠道免疫稳态

据估计, 位于 GIT 内的广泛次级淋巴组织占整个人体免疫系统的比例高达 70%, 使得肠黏膜免疫系统成为人体最大的淋巴器官。在 GIT 中, 先天性和适应性免疫系统的丰富细胞与平均 3.8×10^{13} (估计)的共生细菌共存于弱免疫反应性环境中, 而这些肠道黏膜微生物除在营养物质代谢和吸收中发挥关键作用外, 还参与肠道 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞编程维持其有效功能。因而, 肠道微生物组可能同时影响抗肿瘤免疫应答和不良反应。另一方面, GIT 内免疫耐受很大程度上由肠黏膜和肠系膜淋巴结中存在的表达 CTLA-4 或 PD-1 的 Treg 的各种亚型介导, 以防止免疫过度激活^[57]。而 ICI 靶向 Treg 后, 抗肿瘤免疫应答的有效恢复和因肠道免疫稳态破坏造成的 irAE 似乎依赖于与免疫细胞重编程有关的肠道菌群^[58-59]。研究^[60]发现, 在接受抗 PD-1 治疗的应答和非应答黑色素瘤患者间, 肠道微生物的多样性和组成上存在显著差异, 随后将应答者的粪移植至小鼠体内, 发现小鼠肿瘤组织和肠道中 CD8⁺T 细胞水平均较高。对 26 例接受伊匹木单抗治疗的转移性黑色素瘤患者的研究^[61]显示, 基线肠道细菌富集粪杆菌属(门类: 厚壁菌门, 家族: 瘤胃菌科)和厚壁菌门其他成员感染的患者与富集拟杆菌属菌感染的患者相比, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS 均有所改善, 全身免疫反应性生物标志物水平升高, 但同时 ICI 诱导的结肠炎发生率更高。另有研究提出, 来源于肠道共生菌的 5'-三磷酸腺苷对 Th17 细胞的分化起促进作用, 肠黏膜 Th17 细胞的分化和扩增很大程度上受到肠道菌群组分的强烈影响, 其在某些类型 irAE 的发病机制和抗肿瘤免疫的恢复中发挥重要作用^[52]。因此, 微生物组在维持和调控肠道免

疫稳态中发挥重要作用, 影响免疫应答和治疗相关毒性。但目前尚未明确各种微生物的重要作用, 需进一步开展前瞻性研究。

2.8 遗传因素影响个体易感性

遗传易感性是自身免疫患病的关键因素。全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 已鉴定出赋予自身免疫疾病风险或保护作用的遗传变异, 并鉴于 irAE 的潜在发生机制由自身免疫驱动的认识, 研究人员提出了种系遗传变异影响 irAE 风险或遗传易感性的问题。研究^[62]显示, 不同遗传学、表观遗传学或免疫调节基因中独特的人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 单倍型和多态性已与多种典型的自身免疫性疾病相关, 并可能在 irAE 的发生中发挥重要作用, 也使在不同患者中器官参与的自身免疫反应不可预测。例如, 就遗传关联而言, CTLA-4 多态性与自身免疫性疾病 (如 1 型糖尿病) 的风险增加相关, 临床前模型也证实, 抗 CTLA-4 抑制剂可增加自身免疫性糖尿病的风险^[63]; HLA 标志 DQ8 和 DR53 与淋巴细胞性垂体炎有关^[64]; 在 PD-1/PD-L1 治疗发展为自身免疫性胰岛素依赖型糖尿病患者中, HLA-DR4 占主导地位^[65]。另外, 可使用自身免疫性疾病 GWAS 确定的变异来计算个体水平的多基因风险评分^[66], 如果这些评分可预测 irAE 的发生, 则可推断影响自身免疫性疾病和 irAE 风险的共享遗传因素。从接受 ICI 治疗的患者中收集的全基因组单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNP) 数据也可用于识别基因组中 irAE 的危险或保护因素, 并确定 irAE 发生机制, 为肿瘤细胞靶向杀伤作用机制提供新的见解^[67]。尽管有初步观察结果, 但仍需在更大规模患者队列中进行研究, 以确定 irAE 发生的稳固遗传关联。

3 irAE 预测性标志物的开发

基于对 irAE 发生特点和机制的研究, 研究人员近年来探索了能够有效预测不良反应的标志物, 以期帮助临床医生有效评估肿瘤患者免疫治疗受益/风险比。有效识别 irAE 预测性生物标志物有助于在治疗前识别重度 irAE 发生率高的患者、更密切地监测治疗过程、在发生重度或不可逆 irAE 前进行早期干预治疗、及时暂停或调整免疫治疗的剂量或频率或更换疗法, 同时, 部分 irAE 是抗肿瘤疗效的标志^[68]。因此, 对 irAE 预测性标志物的探索至关重要。目前, 已探索了多种标志物^[47, 69-71], 包括年龄和性别等一般临床特征、免疫细胞库指标、细胞因子和炎症因子、自身抗体以及肠道微生物和

种系遗传因素等, 而一些已知疗效预测效力的因素则在其他研究中显示可能与不良反应无关, 因此对疗效标志物的预测效力及其相互作用的探索可能更复杂。目前尚无明确有效的预测方法或标志物指导临床实践, 因此不推荐利用这些生物标志物进行常规检测。新型平台和高科技精准检测技术的发展使研究者能够不断了解各种免疫细胞、细胞因子、宿主和肿瘤细胞之间的复杂作用网络, 提高标志物临床应用和分析的灵敏度、特异性。此外, 还应充分考虑标志物临床应用的有效性和实用性, 包括便利性和经济性等, 以充分评估可为患者带来的受益/风险比; 并在治疗过程中及时发现、早期干预治疗, 降低 irAE 的发生率和严重程度, 有利于临床决策和患者护理方案的持续优化, 实现最大临床获益。

4 irAE 的管理策略与新探索

4.1 irAE 的管理原则

目前, 已发布了多项 irAE 管理指南, 措施包括中断/停止治疗、使用免疫抑制剂 (如全身性皮质类固醇) 等^[72-73]。使用不良事件通用术语标准对严重程度进行 1~5 级的分级 (1 级=轻度, 2 级=中度, 3 级=重度, 4 级=危及生命, 5 级=毒性相关死亡)。针对不同的 irAE 谱, 处理原则也不同^[74-77]: 1 级应密切监测患者毒性变化; 2 级应暂时中断 ICI 治疗, 当症状和/或实验室检查值降至 1 级以下时恢复 ICI 治疗。如果症状持续超过 1 周, 则应开始糖皮质激素 [泼尼松 0.5~1 mg/(kg·d) 或当量] 治疗; 对于 3 级和 4 级, 应给予高剂量类固醇皮质激素 [泼尼松 1~2 mg/(kg·d)] 治疗, 当症状消退至 1 级或以下时, 糖皮质激素应逐渐减量。对于发生 3 级不良反应的某些患者, 病情恢复后可重新开始治疗, 包括 3 级皮肤毒性、甲状腺功能亢进/减退、3 级肾功能损害应用泼尼松 1~2 mg/kg 或以下治疗有效者等。对于 4 级毒性, 除激素替代治疗控制的内分泌疾病外, 应永久停用 ICI。此外, 以下情况也应永久停用 ICI 治疗^[74-77]: (1) 2 级 irAE 持续 6 周或更长时间, 但除外激素替代治疗控制的内分泌疾病; (2) 抗 CTLA-4 抗体治疗的患者无法将糖皮质激素剂量减至泼尼松 7.5 mg/d 或当量, 或抗 PD-1 抗体治疗的患者 12 周内无法将糖皮质激素剂量减至 10 mg/d 以下; (3) 局部免疫抑制治疗后 2 周内未改善至 1 级或需要全身治疗的 2~4 级眼部反应。对于既往曾出现 irAE 的患者, 再次使用免疫治疗前需充分评估患者的肿瘤状态和风险/获益比, 密切监测相关器官 irAE 的再次发生, 尤其对于较重 irAE。若再次发生 irAE, 需永久停

药, 并建议在咨询相关专科疾病专家后重新开始治疗。irAE的管理主要依赖于激素应用, 尽管大多数 irAE 可通过暂停给药±类固醇皮质激素得以控制并逆转, 但在管理过程中应注意激素的种类、用量及时间, 并应加强患者及医疗监测、多学科合作, 遵循指南合理解决。

4.2 irAE 治疗的新探索

免疫肿瘤学领域在过去 10 年中迅速发展, 免疫治疗药物越来越多。目前, 正在进行许多评价基于 ICI 骨架的联合疗法的研究, 包括免疫治疗联合化疗、放疗、靶向治疗或其他免疫疗法(如溶瘤病毒治疗、细胞因子或 CAR-T 细胞)等。随着这些药物治疗方案的不断完善和开发, 其造成的独特副作用可能使已存在的不同毒性谱和分子机制进一步复杂化, 有关 irAE 识别和管理的知识也在不断发展。首先, 因 irAE 使用类固醇激素对患者疗效的影响: 回顾性汇总分析^[78]显示, 在 298 例接受免疫治疗的黑色素瘤患者中, 用过激素和未用过激素患者的 OS 和治疗失败的时间 (time to treatment failure, TTF) 无显著性差异; 而另一研究结果^[79]显示, 在 ICI 治疗期间因任何原因接受类固醇激素治疗的患者的总体预后明显较差 (HR: 1.54, 95%CI: 1.24~1.91, $P=0.0001$)。因此, 激素治疗在平衡毒性和疗效方面的合理应用仍需进一步验证。其次, 免疫再治疗可挑战患者临床获益。影响免疫再治疗的因素众多, 在充分衡量患者免疫再治疗影响因素后可再次应用, 并有望挑战患者临床获益。

新近出现的数据表明, 大剂量皮质类固醇的全身免疫抑制作用可对抗肿瘤治疗效果产生负面影响, 因此, 通过对 irAE 机制的研究, 研发新的治疗药物, 在不影响疗效的前提下缓解症状至关重要。目前已开发了多种其他新型 irAE 治疗药物, 如直接抑制细胞因子和整合素的生物制剂: 靶向结合单核细胞表面表达的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素蛋白的新型药物维多珠单抗、针对 TNF- α 的抑制剂英夫利西单抗、定向拮抗 IL-2 受体 α 链 (CD25 抗原) 的巴利昔单抗 (basiliximab) 以及靶向 IL-6 受体的托珠单抗 (tocilizumab); 抑制 T 细胞活化因子 IL-2 的钙调磷酸酶抑制剂; 针对自身免疫性疾病的细胞毒类药物, 如霉酚酸酯类、氮甲蝶呤、环磷酰胺等也显示出对 irAE 管理的有效性。此外, 激素难治性和快速进展的 irAE 的个体化治疗充满挑战。研究者根据主要的免疫浸润类型提出了一种称为 “shut-off” 的策略, 旨在抑制参与 irAE 病理生理过程的关键炎症成分, 并限制药物免疫抑制对肿瘤反应的潜在不良反应, 对药物免疫抑制的逐步增加方法提出了

挑战^[1, 80]。当然, 其他新型生物制剂在治疗难治性 irAE 方面的可用性也被不断探索。例如, 既往用于治疗难治性溃疡性结肠炎的托法替尼在治疗 PD-1 所致的难治性免疫性结肠炎方面具有显著成效^[81], 有待在涉及难治性免疫相关结肠炎患者的精心设计的临床试验中进一步探索。

目前已对 irAE 治疗和机制方面进行了诸多新探索, 即使尚缺乏有效的临床试验研究数据, 但在未来研究中应不断进行机制的深入挖掘, 在基础和临床研究中逐步积累 irAE 的新证据和资料, 并结合其他学科的进展充实研究成果。

5 展望

充分掌握 irAE 的发生特点、毒性谱及可能引起的分子机制, 对于 irAE 的临床管理和有效治疗手段的开发至关重要。随着肿瘤免疫治疗药物研发以及多种临床试验的广泛开展, 免疫治疗手段越来越多, 其在丰富肿瘤患者治疗方案的同时也增加了免疫治疗不良反应发生机制的复杂性。尽管目前已发现了一些可能或者相对明确的 irAE 发生机制, 但大部分机制仍不清楚, 免疫治疗临床实践中仍会出现难于解释或其他罕见的不良反应现象。因此, 对分子机制的深入探究至关重要, 可帮助临床医师明确每种 irAE 的发生情况, 也有助于发现多种预测性标志物, 以快速识别 irAE 并进行及时、适当的治疗, 从分子机制角度科学指导不良反应的处理。

目前仍有许多挑战有待解决。首先, 尽管多项研究统计、描述了大部分患者 irAE 的普遍特点, 但不同肿瘤类型、不同患者个体 irAE 发生情况和特点各不相同, 个体治疗异质性给临床精准管理带来了挑战。其次, 由于免疫调节可通过多种重叠途径介导, 因此其诱导的免疫反应和全身不良反应机制非常复杂。尽管取得了一些进展, 但目前对 irAE 的探索多为相关性、初步探索性研究, 仍缺乏对这些毒性发生原因及其最佳治疗的机制认识。再者, 尽管目前已探索了多种 irAE 预测标志物, 但仍无明确有效的单一或组合标志物可指导临床实践, irAE 预测性标志物的探索仍在进行, 并应作为未来研究中需重点关注的领域。在揭示这些药物的疗效和毒性作用的分子途径过程中, 还可发现生物标志物和治疗的新潜在靶点。对 irAE 分子机制和潜在生物标志物的揭示和识别过程将为 ICI 调节特定患者的抗肿瘤反应和 irAE 的临床管理提供宝贵意见, 并为开发新靶点疗法提供方法学见解。此外, irAE 与 ICI 疗效和预后的相关性方面存在争议, 目前普遍的共识认为, irAE 的发生并非是非

ICI 获益的必需条件, 两者间的相关性探究需要更多证据支持。

鉴于目前临床免疫治疗方案的多样性以及相应不良反应的复杂性, 在 irAE 的管理中进行了诸多探索, 包括激素使用对免疫治疗效果的影响、免疫再治疗对特定患者 OS 获益的挑战、irAE 治疗新型药物的研发, 以及严重或激素难治性不良反应的个体化管理等, 可为未来发展方向提供参考。为更好地判断预后和预防、有效管理不良反应, 应开展更多的基础和临床研究以深入了解 irAE 的分子基础。未来的工作应集中于阐明 irAE 发生的病理生理学机制, 确定相关生物标志物以预测毒性和疾病的严重程度, 并开发循证免疫抑制方案, 以在解决不良反应的同时不影响抗肿瘤疗效。规范的诊断和管理需多学科共同参与, 分享来自医学各个领域的更多意见, 以实现肿瘤免疫治疗的平衡。

【参 考 文 献】

- [1] YU X L, ZHANG X M, YAO T, et al. Fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 627089[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7917063/>. DOI:10.3389/fmed.2021.627089.
- [2] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0.
- [3] RASCHI E, GATTI M, GELSOMINO F, et al. Lessons to be learnt from real-world studies on immune-related adverse events with checkpoint inhibitors: a clinical perspective from pharmacovigilance[J/OL]. *Target Oncol*, 2020, 15(4): 449-466[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434791/>. DOI:10.1007/s11523-020-00738-6.
- [4] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440712/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [5] MEMON H, PATEL B M. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a bird's eye view[J/OL]. *Life Sci*, 2019, 233: 116713[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386875/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116713.
- [6] KUMAR V, CHAUDHARY N, GARG M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 49[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228726/>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00049.
- [7] SADIK C D, LANGAN E A, GUTZMER R, et al. Retrospective analysis of checkpoint inhibitor therapy-associated cases of bullous pemphigoid from six german dermatology centers[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 11: 588582[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708189/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.588582.
- [8] PLACHOURI K M, VRYZAKI E, GEORGIOU S. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a summarized overview[J]. *Curr Drug Saf*, 2019, 14(1): 14-20. DOI: 10.2174/1574886313666180730114309.
- [9] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [10] SAMAAAN M A, PAVLIDIS P, PAPA S, et al. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management[J/OL]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4): 222-234[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512649/>. DOI: 10.1038/nrgastro.2018.14.
- [11] RAPOPORT B L, VAN EEDEN R, SIBAUD V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy[J/OL]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(10): 3017-3030[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707167/>. DOI: 10.1007/s00520-017-3802-9.
- [12] GROVER S, RAHMA O E, HASHEMI N, et al. Gastrointestinal and hepatic toxicities of checkpoint inhibitors: algorithms for management[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38: 13-19. DOI: 10.1200/EDBK_100013.
- [13] ARIMA H, IWAMA S, INABA H, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society[J/OL]. *Endocr J*, 2019, 66(7): 581-586[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243183/>. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0163.
- [14] JAIN A, SHANNON V R, SHESHADRI A. Immune-related adverse events: pneumonitis[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 995: 131-149[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539509/>. DOI: 10.1007/978-3-030-02505-2_6.
- [15] POSSICK J D. Pulmonary toxicities from checkpoint immunotherapy for malignancy[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(2): 223-232. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.012.
- [16] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23-34[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027431/>. DOI:10.1056/NEJMoa1504030.
- [17] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658128/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
- [18] DEVAUD C, JOHN L B, WESTWOOD J A, et al. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(8): e25961[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24083084/>. DOI: 10.4161/onci.25961.
- [19] POWLES T, DURÁN I, VAN DER HEIJDEN M S, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-

- treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J/OL]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 748-757[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
- [20] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 522-530[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840693/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
- [21] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1824-1835[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891423/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
- [22] EGGERMONT A M M, BLANK C U, MANDALA M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1789-1801[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658430/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357.
- [23] KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385. DOI: 10.1093/annonc/mdx286.
- [24] WANG Y C, ZHOU S H, YANG F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008-1019[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487913/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- [25] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112738/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [26] CHANG C Y, PARK H, MALONE D C, et al. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events in patients with advanced melanoma: a systematic review and network meta-analysis[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3): e201611[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097702/>. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.1611.
- [27] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J/OL]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [28] ANTONIA S J, LOPEZ-MARTIN J A, BENDELL J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 883-895[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27269741/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
- [29] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1345-1356[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889792/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [30] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J/OL]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658845/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [31] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639810/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- [32] ARRIOLA E, WHEATER M, GALEA I, et al. Outcome and biomarker analysis from a multi-centre phase 2 study of ipilimumab in combination with carboplatin and etoposide (ICE) as first line therapy for extensive stage small cell lung cancer[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1511-1521[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296105/>. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.028.
- [33] RIBAS A, HODI F S, CALLAHAN M, et al. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1365-1366. DOI: 10.1056/NEJMc1302338.
- [34] WANG M, LIANG H, WANG W, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial[J/OL]. *Cancer*, 2021, 127(5): 777-786[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119182/>. DOI: 10.1002/cncr.33270.
- [35] WARNER B M, BAER A N, LIPSON E J, et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(9): 1259-1269[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996010/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0823.
- [36] ZHANG Y P, ZHENG J K. Functions of immune checkpoint molecules beyond immune evasion[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 201-226[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185712/>. DOI:10.1007/978-981-15-3266-5_9.
- [37] GREISEN S R, DELEURAN B. Checkpoint molecules in rheumatology-or the benefits of being exhausted[J/OL]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(4): 22[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651184/>. DOI:10.1007/s11926-021-00991-2.
- [38] NISHIMURA H, NOSE M, HIAI H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. *Immunity*, 1999, 11(2): 141-151. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8.
- [39] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J/OL]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995907/>. DOI: 10.1038/cr.2016.151.
- [40] ALISSAFI T, BANOS A, BOON L, et al. Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity[J/OL]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2789-2804[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581446/>. DOI: 10.1172/JCI92079.

- [41] VARGAS F A, FURNESS A J S, LITCHFIELD K, et al. Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies[J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 649-663.e4[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5904288/>. DOI:10.1016/j.ccell.2018.02.010.
- [42] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5247797/>. DOI:10.1056/NEJMoa1609214.
- [43] 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1043-1047[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487908/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0402.
- [44] HUA C, BOUSSEMART L, MATEUS C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(1): 45-51. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.2707.
- [45] GULLEY J L, MADAN R A, PACHYNSKI R, et al. Role of antigen spread and distinctive characteristics of immunotherapy in cancer treatment[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(4): djw261.[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441294/>. DOI:10.1093/jnci/djw261.
- [46] KOBAYASHI T, IWAMA S, YASUDA Y, et al. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study[J/OL]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(3): 241-251[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600292/>. DOI: 10.1210/js.2017-00432.
- [47] MAZARICO I, CAPEL I, GIMÉNEZ-PALOP O, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(12): 1443-1450[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093955/>. DOI: 10.1007/s40618-019-01058-x.
- [48] TOI Y, SUGAWARA S, SUGISAKA J, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 376-383[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439838/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5860.
- [49] TANG H, ZHOU J, BAI C. The Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 625872[2021-03-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692958/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.625872.
- [50] DAI J, SHEN W, WEN W, et al. Estimation of heritability for nine common cancers using data from genome-wide association studies in Chinese population[J/OL]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2): 329-336[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27668986/>. DOI: 10.1002/ijc.30447.
- [51] AVET-LOISEAU H, DAVIET A, BRIGAUDEAU C, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique[J]. *Blood*, 2001, 97(3): 822-825. DOI: 10.1182/blood.v97.3.822.
- [52] ANDERSON R, THERON A J, RAPOPORT B L. Immunopathogenesis of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: roles of the intestinal microbiome and Th17 cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2254[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616428/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02254.
- [53] KHAN S, KHAN S A, LUO X, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events[J/OL]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 63-68[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377338/>. DOI: 10.1038/s41416-018-0155-1.
- [54] MOOSSAVI M, PARSAMANESH N, BAHRAMI A, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 158[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240225/>. DOI:10.1186/s12943-018-0900-3.
- [55] IWAMA S, DE REMIGIS A, CALLAHAN M K, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(230): 230ra45. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008002.
- [56] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/nejmra1703481.
- [57] SHARMA A, RUDRA D. Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 883[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887862/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00883.
- [58] ELKRIEF A, DEROSA L, ZITVOGEL L. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy[J/OL]. *Gut Microbes*, 2019, 10(3): 424-428 [2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339501/>. DOI: 10.1080/19490976.2018.1527167.
- [59] LI W, DENG Y, CHU Q, et al. Gut microbiome and cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancer Lett*, 2019, 447: 41-47[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684593/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.015.
- [60] LEE K A, SHAW H, BATAILLE V, et al. Campylobacteriosis following immunosuppression for immune checkpoint inhibitor-related toxicity[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000577[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537329/>. DOI:10.1136/jitc-2020-000577.
- [61] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 2012[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408090/>. DOI:10.1093/annonc/mdz224.
- [62] NALAWADE S A, JI N, RAPHAEL I, et al. Aire is not essential for regulating neuroinflammatory disease in mice transgenic for human autoimmune-diseases associated MHC class II genes HLA-DR2b and HLA-DR4[J/OL]. *Cell Immunol*, 2018, 331: 38-48[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789121/>. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.05.003.
- [63] ORABONA C, MONDANELLI G, PUCETTI P, et al. Immune

- checkpoint molecules, personalized immunotherapy, and autoimmune diabetes[J/OL]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(11): 931-941[2019-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236470/>. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.08.005.
- [64] HEANEY A P, SUMEREL B, RAJALINGAM R, et al. HLA markers DQ8 and DR53 are associated with lymphocytic hypophysitis and may aid in differential diagnosis[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4092-4097[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317559/>. DOI: 10.1210/jc.2015-2702.
- [65] STAMATOULI A M, QUANDT Z, PERDIGOTO A L, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J/OL]. 2018, 67(8): 1471-1480[2019-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937434/>. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
- [66] TORKAMANI A, WINEINGER N E, TOPOL E J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(9): 581-590. DOI: 10.1038/s41576-018-0018-x.
- [67] KHAN Z, HAMMER C, GUARDINO E, et al. Mechanisms of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade: using germline genetics to develop a personalized approach[J/OL]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 39[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585053/>. DOI:10.1186/s13073-019-0652-8.
- [68] PADERI A, GIORGIONE R, GIOMMONI E, et al. Association between immune related adverse events and outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 860[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7922597/>. DOI:10.3390/cancers13040860.
- [69] JING Y, ZHANG Y, WANG J, et al. Association between sex and immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 10: djab035[2021-03-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705549/>. DOI: 10.1093/jnci/djab035.
- [70] HOMMES J W, VERHEIJDEN R J, SUIJKERBUIJK K P M, et al. Biomarkers of checkpoint inhibitor induced immune-related adverse events-A comprehensive review[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10:585311[2021-03-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905347/>. DOI:10.3389/fonc.2020.585311.
- [71] WEBER J S, TANG H, HIPPELI L, et al. Serum IL-6 and CRP as prognostic factors in melanoma patients receiving single agent and combination checkpoint inhibition[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 100. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.100.
- [72] WEBER J S, YANG J C, ATKINS M B, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2092-2099[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918278/>. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0379.
- [73] WEBER J S, KÄHLER K C, HAUSCHILD A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2691-2697[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614989/>. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
- [74] Genentech, Inc. Highlights of prescribing information of TECENTRIQTM (atezolizumab) injection[EB/OL].[2021-03-15]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761034s000lbl.pdf.
- [75] Bristol-Myers Squibb Company. Highlights of prescribing information of Yervoy-ipilimumab injection[EB/OL].[2021-03-15]. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2265ef30-253e-11df-8a39-0800200c9a66>.
- [76] MERCK & CO, Inc. Highlights of prescribing information of KEYTRUDA- pembrolizumab injection[EB/OL].[2021-03-15]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9333c79b-d487-4538-a9f0-71b91a02b287>.
- [77] Bristol-Myers Squibb Company. Highlights of prescribing information of Opdivo-nivolumab injection[EB/OL].[2021-03-15]. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394>.
- [78] 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/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3193-3198[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282644/>. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8448.
- [79] 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/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): E546[2021-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139305/>. DOI:10.3390/cancers12030546.
- [80] MARTINS F, SYKIOTIS G P, MAILLARD M, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e54-e64[2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614479/>. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30828-3.
- [81] ESFAHANI K, HUDSON M, BATIST G. Tofacitinib for refractory immune-related colitis from PD-1 therapy[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(24): 2374-2375. DOI: 10.1056/NEJMc2002527.

[收稿日期] 2020-12-20

[修回日期] 2021-03-15

[本文编辑] 黄静怡