

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.012

· 病例报道 ·

# 信迪利单抗和贝伐珠单抗联合治疗肺腺癌致免疫性输尿管炎/膀胱炎 1 例报告及文献复习

## Immune-related ureteritis/cystitis caused by lung adenocarcinoma treated with combination of sintilimab and bevacizumab: a case report and literature review

张龙志<sup>1</sup>, 山长婷<sup>2a</sup>, 徐静<sup>2b</sup>, 程曼曼<sup>2a</sup>, 吕高超<sup>2a</sup>, 王娴玮<sup>2b</sup>(1. 济宁医学院 临床学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院附属医院 a. 呼吸与危重症医学科; b. 感染科, 山东 济宁 272029)

**[摘要]** 免疫检查点抑制剂(ICI)延长了晚期癌症患者的生存期,然而随着ICI在抗癌治疗中的广泛应用,却涌现出新的、罕见的免疫相关不良反应(irAE)。本文报道1例由程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂信迪利单抗所致的罕见irAE—免疫性输尿管炎/膀胱炎。患者为55岁肺腺癌(T4N3M1, IV期),女性,在给予“贝伐珠单抗”联合“信迪利单抗”治疗4个疗程后,出现尿频、尿急、尿痛及肉眼血尿等症状治疗。尿常规显示红细胞和白细胞明显增多,尿液培养和细胞学检查均为阴性,泌尿系统彩超及全程CT显示双侧输尿管全程扩张、管壁增厚、周围多发渗出、膀胱壁增厚、周围多发渗出。经多学科会诊(MDT)及文献检索后,患者被诊断为免疫性输尿管炎/膀胱炎。本文还回顾了文献报道的病例,以阐明其临床特征,为免疫性输尿管炎/膀胱炎的临床早诊断、适当处理及治疗提供有益的帮助。

**[关键词]** 肺腺癌;免疫检查点抑制剂(ICI);免疫相关不良反应(irAE);输尿管炎;膀胱炎

**[中图分类号]** R730.51;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)06-0533-05

免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)对晚期癌症治疗取得了革命性的突破,但其通过增强免疫系统活性的同时却又造成不同于标准化疗或其他生物制剂引发的免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)<sup>[1-2]</sup>。irAE可累及多种器官和系统,其中皮肤、胃肠道和肝是最常见的受累部位<sup>[3]</sup>。信迪利单抗作为ICI的一员,已在淋巴瘤、肺癌、肝癌和胃癌等多种恶性肿瘤治疗中应用<sup>[4]</sup>,取得了不错的治疗效果,但它也导致了较多的irAE<sup>[5-6]</sup>。然而,信迪利单抗引发的尿路irAE极少被报道和讨论。本文回顾性分析了收治的1例55岁女性肺腺癌(T4N3M1, VI期)患者,在给予贝伐珠单抗联合信迪利单抗治疗4个疗程后,出现下腹痛、尿频、尿急、尿痛及肉眼血尿等症状。经多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT)及文献检索后,患者被诊断为免疫性输尿管炎/膀胱炎。

### 1 病例资料

55岁,女性,因“反复咳嗽2个月余,憋喘4d”于2021年5月12日就诊本院,胸部CT显示肺癌并纵隔淋巴结转移待排,门诊以“肺癌?”收入院。完善胸部增强CT后考虑肺癌合并纵隔及双侧锁骨上区淋巴结转移等,左锁骨上淋巴结穿刺活检及免疫组化染色结果显示肺腺癌,综合评估后诊断为肺腺癌(T4N3M1, IV期),家属拒绝化疗,基因EGFR G719A突变,6月1日起予“阿法替尼”30 mg qd治疗。

2021年8月19日“确诊肺腺癌3个月,咳嗽、憋喘加重3d”于本院行肺动脉血管成像,结果显示左上肺门-左肺上叶占位(图1A),纵隔及左肺门处多发肿大淋巴结,双侧胸腔积液,心包积液等,考虑肺腺癌靶向治疗进展,排除禁忌后8月29日予“培美曲塞800 mg”单药化疗,9月19日予“培美曲塞(800 mg, d1)+顺铂(60 mg, d1、d2)”化疗,每疗程为21 d,2个疗程后胸部增强CT显示病灶变小(图1B),但4个疗程后胸部增强CT显示病变范围(图1C)较前增大,考虑进展。

经MDT结合该病例特点,自11月25日开始进行“贝伐珠单抗(0.4 g, d1)+信迪利单抗(200 mg, d2)”治疗,每疗程21 d,4疗程后行胸部增强CT显示病变范围(图1D、E)减小。但2022年2月9日患者出现下腹痛、尿频、尿急、尿痛及肉眼血尿症状,下腹CT显示左侧输尿管(图2A、B)中上段轻度扩张并多发渗出。“左氧氟沙星片”抗感染后无好转,尿常规:白细胞2+,隐血4+,蛋白2+,尿脱落细胞学、培养:阴性;改为“哌拉西林舒巴坦4.5 g q8h 7d”抗感染后查血常规:白细胞

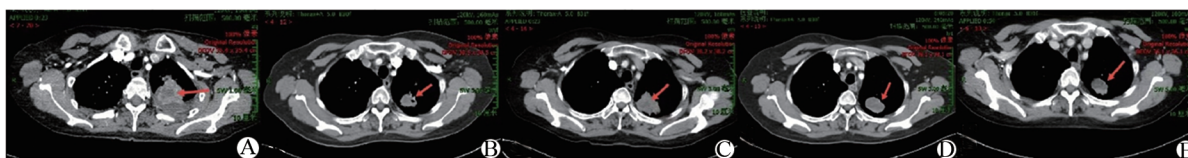
**[基金项目]** 济宁市重点研发计划(No.2022YXNS037);济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划(No.MP-MS-2021-004)

**[作者简介]** 张龙志(1993—),男,硕士,住院医师,主要从事呼吸与危重症医学的研究, E-mail: zlz\_2018@163.com

**[通信作者]** 王娴玮, E-mail: Respiratory13@126.com

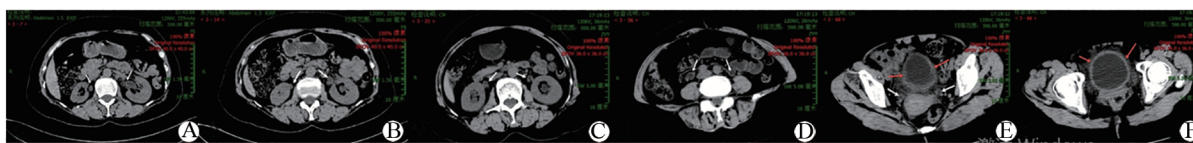
(WBC)  $8.77 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞(ALC)  $1.34 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞(AEC)  $0.10 \times 10^9/L$ , C反应蛋白  $12.10 \text{ mg/L}$ ; 尿常规: 白细胞 2+, 隐血 4+, 蛋白 3+; 促肾上腺皮质激素(ACTH, 8 am)  $63.220 \text{ pmol/L}$ , 总T淋巴细胞程序性死受体-1(programmed death-1, PD-1)表达率 2.97%, 辅助T淋巴细胞PD-1表达率 2.14%, 细胞毒性T淋巴细胞PD-1表达率 2.55%。2月23日泌尿系CT显示双侧输尿管管壁扩张、增厚(图2C、D、E)及膀胱壁增厚(图2E、F)等。结合患者抗肿瘤方案, 不排除ICI治疗所致的免疫反应, 临时予“甲泼尼松 40 mg”治疗后尿

痛减轻。2月25日予“甲泼尼松 80 mg bid 14 d”治疗后尿频、尿急、肉眼血尿症状消失, 下腹痛、尿痛好转; 复查血常规: WBC  $7.06 \times 10^9$  个/L, ALC  $0.75 \times 10^9/L$ , AEC 0, C反应蛋白  $10.10 \text{ mg/L}$ , 尿常规: 白细胞 1+, 隐血 4+。自3月10日“泼尼松片 60 mg qd”治疗, 结合患者生化检验、症状及激素治疗效果, MDT意见认为该患者发生了“信迪利单抗”相关的irAE, 最终确诊“免疫性输尿管/膀胱炎”, 停“信迪利单抗”并1个月内糖皮质激素减量 10 mg qd 维持。



A: 2021-08-24 肺动脉血管成像显示左上肺门-左肺上叶不规则软组织肿块(红箭头), 边界不清, 约  $3.8 \text{ cm} \times 4.9 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$ ; B: 2021-10-10 胸增强CT显示原病灶(红箭头)较前变小, 约  $2.4 \text{ cm} \times 2.4 \text{ cm} \times 2.6 \text{ cm}$ ; C: 2021-11-23 增强CT原病灶(红箭头)较前增大, 约  $3.8 \text{ cm} \times 2.8 \text{ cm} \times 3.3 \text{ cm}$ ; D: 2022-01-09 胸增强CT原病灶(红箭头)较前略减小, 约  $3.6 \text{ cm} \times 2.4 \text{ cm} \times 3.1 \text{ cm}$ ; E: 2022-02-19 胸增强CT原病灶(红箭头)较前略缩小, 约  $3.0 \text{ cm} \times 2.4 \text{ cm} \times 3.1 \text{ cm}$ 。

图1 贝伐珠单抗联合信迪利单抗治疗前后肺部占位病灶的比较



A~B: 2022-02-09 下腹CT显示左侧输尿管(白箭头)中上段轻度扩张并周围渗出; C~F: 2022-02-23 输尿管全程CT显示双侧输尿管(白箭头)扩张、管壁增厚并多发渗出, 膀胱壁(红箭头)增厚并多发渗出。

图2 贝伐珠单抗联合信迪利单抗治疗4个疗程后泌尿系统CT检查的影像表现

## 2 讨论

晚期恶性肿瘤患者通过ICI治疗获得显著的益处, 然而, 这些药物可诱发非特异性临床症状和irAE<sup>[1]</sup>。随着ICI应用日趋普遍, 新的、罕见的irAE被报道。因此, 及早识别、治疗是预防患者irAE发生死亡的关键。

以中英文检索词“免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)、输尿管炎/膀胱炎(urethritis/cystitis)”在中国知网、万方数据库、维普期刊以及PubMed数据库平台, 采集符合要求的病例14例<sup>[6-18]</sup>, 肿瘤种类: 肺癌、胃癌、胆管细胞癌、乳腺癌和黑色素细胞瘤, 免疫治疗抑制剂: 抗PD-1抑制剂信迪利单抗、纳武单抗、派姆单抗和特瑞普利单抗, 抗程序性死亡受体配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂阿替利珠单抗以及细胞毒性T淋巴细

胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抑制剂伊匹木单抗。患者年龄47~78岁不等, 男女比例2:1(含本例), 出现尿路症状的时间为2~31个疗程不等, 大多数于3~6个疗程出现“尿频、尿痛、肉眼血尿”等尿路刺激症状, 且10例同时出现其他irAE。所有患者尿常规表现为红、白细胞增高, 尿培养及细胞学检查阴性; 其中, 7例影像学检查仅部分膀胱壁增厚, 11例膀胱镜检查见膀胱炎性红肿, 组织病理学无特异性, 且膀胱镜检查中7例行免疫组化检测见CD8<sup>+</sup>和/或CD3<sup>+</sup>和/或TIA1<sup>+</sup>淋巴细胞浸润及PD-L1阳性表达。

PD-1信号在正常组织中允许自身耐受, 而肿瘤细胞可能通过这一信号逃避宿主免疫反应, 因此, 阻断PD-1可损害保护性自身免疫, 并通过活化的淋巴细胞导致不同类型的irAE<sup>[19]</sup>。因膀胱具有免疫特异性, 且许多化学物质、毒素和抗原不断暴露于此, 所以必须保持尿路上皮的完整性<sup>[20]</sup>。文献<sup>[6, 8, 10, 15-17]</sup>报

道,PD-1抑制剂引起的膀胱炎病理特征大多为炎性细胞浸润、上皮细胞脱落和间质水肿。虽然ICI相关性膀胱炎/输尿管炎发病机制尚未明确,但现有研究<sup>[7,11-15]</sup>表明,ICI相关性膀胱炎/输尿管炎以尿路上皮细胞CD8或和CD3或和TIA-1的高表达为特征的淋巴细胞浸润明显增加,且尿路上皮无肿瘤细胞,但PD-L1高表达。浸润性淋巴细胞具有强大的细胞毒性并产生IFN- $\gamma$ <sup>[21]</sup>,这表明CD8<sup>+</sup>或CD3<sup>+</sup>或和TIA-1<sup>+</sup>淋巴细胞可靶向尿路上皮细胞中某些未知抗原,从而破坏尿路上皮细胞的完整性,而尿路上皮中PD-L1的表达被认为是对IFN- $\gamma$ 的反应。SUGINO等<sup>[22]</sup>在实验动物模型中报道了在缺乏PD-1和低亲和力IIbFc受体两个基因的BALB/c小鼠中存在抗尿路上皮自身抗体,具有抗尿路上皮抗体的双基因敲除小鼠发生自身免疫性膀胱炎,膀胱容量减少。这表明仅PD-L1基因敲除是不够的,还需要去除低亲和力IIbFc受体,此外其他机制或许也参与了免疫性膀胱炎/输尿管炎的发生。此外,报道的14例中有6例同时伴有腹泻症状。SUGINO等<sup>[22]</sup>发现在DKO模型小鼠胃和膀胱中TNF- $\alpha$ 表达均升高,提示ICI所致输尿管炎/膀胱炎与消化系统irAE在机制上存在一定联系,然而上述6例患者仅1例进行过肠镜检查,其结果显示弥漫性直肠炎和淋巴细胞浸润,并未明确是否存在免疫相关性肠炎。

外周血细胞计数是目前临床实践中可用的生物标志物,其可预测irAE的发生率<sup>[23-24]</sup>。在使用抗PD-1抗体治疗实体肿瘤(包括肺癌、肾癌等)患者中,基线较高及ICI治疗后升高的ALC、AEC与irAE的发生密切相关<sup>[25]</sup>。ICI治疗前较高水平的外周血ALC与发生irAE的风险升高相关联,SHI等<sup>[26]</sup>和DIEHL等<sup>[25]</sup>发现,ALC $>2\times 10^9$ 个/L与2级或更高级别的irAE相关。FUJISAWA等<sup>[27]</sup>发现,ICI治疗后WBC增加和ALC减少与严重的irAE相关。此外,细胞因子作为宿主免疫活动的重要调节剂,可促进免疫细胞募集到肿瘤微环境中<sup>[26]</sup>,还可作为生物标志物能够预测和诊断irAE。其中,ICI治疗后血清IFN- $\gamma$ 低水平可提示ICI引起的肺炎<sup>[23]</sup>;血清IL-6、IL-10水平与皮肤irAE的发生显著相关<sup>[27-28]</sup>,而出现irAE后的IL-6升高则提示银屑病加重<sup>[23]</sup>,另外IL-6水平升高可以预测甲状腺炎<sup>[29]</sup>的发生;在irAE-腹泻/结肠炎患者中,IL-17水平的下降与症状的消退相关,使其成为治疗反应的重要指标<sup>[26]</sup>。

ICI治疗引起的irAE根据其程度不同发生率在24%~38%<sup>[30]</sup>,其中免疫相关性输尿管炎/膀胱炎更是罕见,而有自身免疫性疾病病史的患者irAE的发生风险增加<sup>[1]</sup>。免疫系统的过度激活是irAE的根本原因,ICI治疗的免疫毒性可能代表了一系列不同的潜

在机制,包括对自身或外来抗原的耐受性丧失,组织驻留T细胞的重新激活,以及诱导自身抗体驱动的自身免疫性疾病<sup>[31]</sup>。目前还没有诊断免疫相关性输尿管炎/膀胱炎的标准,根据已有文献报道总结其特点如下:(1)ICI治疗史;(2)尿路刺激症状;(3)尿常规大多表现为红、白细胞升高;(4)尿路病原学阴性,抗生素治疗无效;(5)排除肿瘤转移,尿液细胞学无异型细胞,影像学表现为炎性管壁增厚、渗出,膀胱镜为炎性红肿状;(6)组织病理学为上皮细胞脱落和间质水肿样改变,免疫组化多为上皮细胞CD8和/或CD3和/或TIA-1为特征的淋巴细胞浸润,PD-L1阳性表达;(7)激素治疗后症状迅速缓解,尿常规中红、白细胞迅速下降。因此,免疫性输尿管炎/膀胱炎与其他疾病所致尿路刺激症状的鉴别还需要排除泌尿系结石、结核、肿瘤及泌尿系统器质病变和邻近器官炎症刺激(如阴道炎、宫颈炎等)。

目前免疫相关性输尿管炎/膀胱炎病理生理机制尚不清楚,其最佳治疗与其他irAE的治疗均基于临床经验<sup>[1,28]</sup>,即糖皮质激素治疗。在临床试验中,糖皮质激素被用作中、重度irAE的一线治疗,因为这些药物在治疗其他广泛的自身免疫性和炎症性疾病方面有丰富的资料<sup>[31]</sup>。糖皮质激素可通过诱导T淋巴细胞的凋亡来调节免疫活性,但其对ICI治疗的影响存在争议。一方面,PRABHASH等<sup>[32]</sup>证明使用糖皮质激素并不影响ICI治疗患者的OS;另一方面,ARBOUR等<sup>[33]</sup>报道ICI治疗前应用泼尼松10mg以上可对免疫治疗的临床效果产生负面调节作用;KARTOLO等<sup>[34]</sup>也报道了在ICI治疗前使用糖皮质激素可能会影响原始T细胞的激活,从而影响免疫治疗的疗效,而在治疗期间使用糖皮质激素只会影响激活的T细胞,不能降低免疫治疗的整体疗效。ICI治疗的临床疗效与irAE的发生之间存在关系<sup>[1-5]</sup>,irAE的发生可以作为一个潜在的生物标志物来预测PD-1和PD-L1抗体在各种实体肿瘤中的疗效<sup>[4]</sup>。但这一结论还需要更多临床试验数据验证。

临床上一旦怀疑irAE,最好进行MDT会诊,以排除感染或其他意外情况,做到早期发现并结合患者自身病例特点及irAE程度给予适当的治疗。中度至重度irAE给予糖皮质激素和中断ICI的标准治疗后大多数irAE都能消失<sup>[31]</sup>,暂时的免疫抑制治疗irAE似乎也不会限制ICI的疗效。目前少量生物制剂(如英夫利西单抗、维多珠单抗)也被用于某些irAE的治疗<sup>[31]</sup>,随着研究验证其与糖皮质激素相比的有效性和安全性,抗TNF抗体等生物药物可能会在临床实践中变得更加普遍。

## [参考文献]

- [1] 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.
- [2] KONO M, SAKURAI T, OKAMOTO K, *et al.* Efficacy and safety of chemotherapy following anti-PD-1 antibody therapy for gastric cancer: a case of sclerosing cholangitis[J]. *Intern Med*, 2019, 58(9): 1263-1266. DOI: 10.2169/internalmedicine.1981-18.
- [3] WEBER J S, HODI F S, WOLCHOK J D, *et al.* Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
- [4] LIU X H, YI Y. Recent updates on sintilimab in solid tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 69[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292551/>. DOI: 10.1186/s40364-020-00250-z.
- [5] YANG Y P, WANG Z H, FANG J, *et al.* Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11)[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.07.014.
- [6] TU L F, YE Y, TANG X P, *et al.* Case report: a case of sintilimab-induced cystitis/ureteritis and review of sintilimab-related adverse events[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757069[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004277/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.757069.
- [7] WANG Z, ZHU L, HUANG Y, *et al.* Successful treatment of immune-related cystitis by Chai-Ling-Tang (Sairei-To) in a gastric carcinoma patient: Case report and literature review[J/OL]. *Explore (New York, NY)*, 2022, S1550-8307(22)00042-8[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35469747/>. DOI: 10.1016/j.explore.2022.04.002.
- [8] OZAKI K, TAKAHASHI H, MURAKAMI Y, *et al.* A case of cystitis after administration of nivolumab[J]. *Int Canc Conf J*, 2017, 6(4): 164-166. DOI: 10.1007/s13691-017-0298-6.
- [9] SHIMATANI K, YOSHIMOTO T, DOI Y, *et al.* Two cases of nonbacterial cystitis associated with nivolumab, the anti-programmed-death-receptor-1 inhibitor[J]. *Urol Case Rep*, 2018, 17: 97-99. DOI: 10.1016/j.eurc.2017.12.006.
- [10] YAJIMA S, NAKANISHI Y, MATSUMOTO S, *et al.* Improvement of urinary symptoms after bladder biopsy: a case of pathologically proven allergy-related cystitis during administration of nivolumab [J]. *IJU Case Rep*, 2021, 4(4): 213-215. DOI: 10.1002/iju5.12286.
- [11] ZHU L P, WANG Z Q, STEBBING J, *et al.* Immunotherapy-related cystitis: case report and review of the literature[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4321-4328. DOI: 10.2147/OTT.S321965.
- [12] HE X, TU R, ZENG S, *et al.* Non-bacterial cystitis secondary to pembrolizumab: a case report and review of the literature[J/OL]. *Curr Probl Cancer*, 2022, 46(4): 100863[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35687965/>. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2022.100863.
- [13] UEKI Y, MATSUKI M, KUBO T, *et al.* Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed death-ligand 1 in the urothelium: an unusual immune-related adverse event during treatment with pembrolizumab for lung adenocarcinoma[J]. *IJU Case Rep*, 2020, 3(6): 266-269. DOI: 10.1002/iju5.12211.
- [14] EL HUSSEINI K, LAFOESTE H, MANSUET-LUPO A, *et al.* A case of severe interstitial cystitis associated with pembrolizumab [J/OL]. *Curr Probl Cancer Case Rep*, 2021, 4: 100101[2023-02-10]. <https://doi.org/10.1016/j.cpcr.2021.100101>. DOI: 10.1016/j.cpcr.2021.100101.
- [15] OBAYASHI A, HAMADA-NISHIMOTO M, FUJIMOTO Y, *et al.* Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed cell death ligand 1 in the urothelium: an unusual immune-related adverse event after atezolizumab administration for metastatic breast cancer[J/OL]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25486[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800819/>. DOI: 10.7759/cureus.25486.
- [16] ZHU S H, BIAN L J, LV J, *et al.* A case report of non-bacterial cystitis caused by immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788629[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003107/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.788629.
- [17] 李泳桦, 张琪, 彭智, 等. 免疫检查点抑制剂致免疫相关性膀胱炎 1 例并文献复习[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(3): 42-46. DOI: 10.12151/JMCM.2021.03-08.
- [18] SCHNEIDER S, ALEZRA E, YACOUB M, *et al.* Aseptic cystitis induced by nivolumab and ipilimumab combination for metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(5): 487-489. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000765.
- [19] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [20] DOWELL A C, MUNFORD H, GOEL A, *et al.* PD-L2 is constitutively expressed in normal and malignant urothelium[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 626748[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718196/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.626748.
- [21] GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, MORENO B H, *et al.* Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1189-1201. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.031.
- [22] SUGINO Y, NISHIKAWA N, YOSHIMURA K, *et al.* BALB/c-Fcgr2bPdcd1 mouse expressing anti-urothelial antibody is a novel model of autoimmune cystitis[J/OL]. *Sci Rep*, 2012, 2: 317[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3307042/>. DOI: 10.1038/srep00317.
- [23] 陈彦青, 曹炬. 免疫检查点抑制剂相关生物标志物的研究及临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(14): 1665-1670. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.001.
- [24] CHENNAMADHAVUNI A, ABUSHAHIN L, JIN N, *et al.* Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 779691[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35558065/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.779691.
- [25] DIEHL A, YARCHOAN M, HOPKINS A, *et al.* Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 114268-114280. DOI: 10.18632/oncotarget.23217.

- [26] SHI Y Q, LIU X Y, LIU J, *et al.* Correlations between peripheral blood biomarkers and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients who received immunotherapy-based treatments [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(12): 4477-4493. DOI: 10.21037/tlcr-21-710.
- [27] FUJISAWA Y, YOSHINO K, OTSUKA A, *et al.* Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(2): 225-231. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.07.007.
- [28] PHILLIPS G S, WU J, HELLMANN M D, *et al.* Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2746-2758. DOI: 10.1200/jco.18.02141.
- [29] WANG Y N, ZOU J L, LI Y, *et al.* Serological biomarkers predict immune-related adverse events and clinical benefit in patients with advanced gastrointestinal cancers[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 987568[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36159840/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.987568.
- [30] SUAZO-ZEPEDA E, BOKERN M, VINKE P C, *et al.* Risk factors for adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11): 3069-3080. DOI: 10.1007/s00262-021-02996-3.
- [31] RICHTER M D, HUGHES G C, CHUNG S H, *et al.* Immunologic adverse events from immune checkpoint therapy[J/OL]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4): 101511[2023-02-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2020.101511>. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101511.
- [32] PRABHASH K, KAPOOR A, NORONHA V, *et al.* Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with solid neoplasms: a real-world experience from a tertiary cancer center[J/OL]. *Cancer Res Stat Treat*, 2019, 2(2): 204[2023-02-10]. [https://doi.org/10.4103/crst.crst\\_88\\_19](https://doi.org/10.4103/crst.crst_88_19). DOI: 10.4103/crst.crst\_88\_19.
- [33] ARBOUR K C, MEZQUITA L, LONG N, *et al.* Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2872-2878. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006.
- [34] KARTOLO A, DELUCE J, HOLSTEAD R, *et al.* Impact of baseline corticosteroids on immunotherapy efficacy in patients with advanced melanoma[J]. *J Immunother*, 2021, 44(4): 167-174. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000360.

[收稿日期] 2023-04-08

[修回日期] 2023-05-25

[本文编辑] 向正华, 沈志超