

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.012

· 综述 ·

免疫检查点抑制剂相关不良反应预测因素的研究进展

Research progress on predictive factors for immune checkpoint inhibitors-related adverse events

王卓群 综述;宋彬 审阅[山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院) 头颈乳腺肿瘤科,山西 太原 030032]

[摘要] 鉴于免疫检查点抑制剂(ICI)在非小细胞肺癌及黑色素瘤治疗方面取得的令人瞩目的成效,其关于不同瘤种及不同联合方案的临床试验也随之展开。随着ICI的大规模应用,其引发的自身免疫毒性即免疫相关不良反应(irAE)受到了广泛关注。irAE可能会导致治疗的终止甚至危及生命,早期识别和处理至关重要,然而其发生的具体机制尚不明确,因此亟需寻找高效、特异的irAE预测因素。目前,人口学特征及病理学特征(性别、年龄、自身免疫病史和用药史等),免疫细胞(血细胞计数、嗜酸性粒细胞、T细胞和B细胞水平等),细胞因子,自身抗体,肠道微生物和全身免疫炎症指数等用于预测irAE发生的价值已被关注并开展研究,本文综述了相关研究进展,为确定irAE的预测因素提供了参考。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;标志物;免疫相关不良反应;预测;免疫细胞;细胞因子;自身抗体

[中图分类号] R730.3; R730.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)01-0089-05

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已成为肿瘤治疗领域最具前景的疗法之一,已经被美国FDA批准用于治疗晚期非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、三阴性乳腺癌、肝细胞癌、尿路上皮细胞癌等肿瘤。ICI在抗肿瘤的同时也会产生某些严重的、偏离目标的免疫和炎症反应,即免疫相关不良反应(immune related adverse event, irAE)。irAE严重程度及受累器官/系统的个体化差异明显。大多数irAE是可以逆转的,但是在一些情况下需要永久停用ICI^[1]。部分irAE(如结肠炎、心肌炎、肺炎)处理不及时可能导致患者死亡^[2]。因此,在当前的免疫治疗时代,确定高效和特异的irAE预测因素势在必行。本文基于人口病理学特征、免疫细胞、细胞因子、自身抗体等多个方面总结出能够预测irAE的因素,期望通过预测irAE的发生,及时采取有效的干预措施,改善患者预后。

1 irAE的可能的发生机制

目前,irAE的发生机制尚不明确,可能涉及自身免疫耐受的破坏、共同抗原交叉提呈、抗原表位扩散、B细胞活化、炎症因子水平升高、异位抗原表达、肠道微生物稳态破坏等^[3]。ICI治疗通过解除对T细胞产生抑制的负性共刺激信号从而发挥增强抗肿瘤T细胞反应的作用,由于这种作用方式是非肿瘤抗原特异性的,在作用过程中可能激活自身反应性T细胞,导致T细胞对自身抗原的免疫耐受性降低,同时造成B细胞数量及功能改变,促进自身抗体的产生,从而导致发生自身免疫和炎症反应。非肿瘤组织来

源的细胞上也存在大量的免疫检查点分子,ICI非特异作用到这些细胞上,会导致组织细胞受损、机体补体激活及炎症水平的升高^[4]。

2 irAE预测因素

2.1 人口学特征与病理学特征

2.1.1 性别

irAE发生率及受累器官在不同性别人群中存在明显差异。如接受抗CTLA-4治疗的转移性黑色素瘤女性患者更易发生G3~G4级的免疫相关毒性反应 $[OR=1.5, 95\%CI(1.06, 2.16)]$ ^[5]。另一项研究结果^[6]也表明,女性发生irAE的风险较高。在关于免疫相关性心脏不良反应的回顾性研究中,发现男性发生免疫相关心肌炎、心包炎、心律失常和心肌梗死的风险较高,而女性则容易发生内分泌相关irAE,如甲状腺功能障碍^[7-8]。以上研究均提示,性别可能是irAE的预测标志物。

2.1.2 年龄

多项研究评估了年龄与ICI风险之间的相关性。在一项多中心的队列研究^[9]中发现,全级别的irAE与年龄无显著相关,该研究表明接受抗CTLA-4治疗的患者irAE发生风险较高;同时也观察到年轻患者发生皮肤相关irAE的风险较小,而内分泌相关irAE则较高。

[作者简介] 王卓群(1998—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗相关的临床研究。E-mail: zqun456@163.com

[通信作者] 宋彬, E-mail: songbintara@163.com

2.1.3 既往自身免疫病史、治疗及用药史

既往自身免疫性疾病个人史或家族史、既往 I 型超敏反应史, 以及他汀类药物的使用均为发生 irAE 发生的危险因素^[10-11]。发生 irAE 患者的家属中存在不同的自身免疫性疾病, 其原因可能是遗传易感性。I 型超敏反应是一种由组胺等趋化因子引起的变态反应, 阻断 PD-1 信号通路可能会促进 CD4⁺ T 细胞产生细胞因子而影响 irAE 的发生。

他汀类药物能促进抗原提呈及 T 细胞的活化, 能够调节免疫, 甚至与 ICI 具有协同作用, 与更好的预后相关。SERINO 等^[12]发现使用他汀类药物是 irAE 发展的独立预测因素, 但与严重程度无显著相关性。

2.2 免疫细胞

2.2.1 血细胞计数

在一项回顾性研究中, MICHAILEDIOU 等^[13]通过分析 470 例接受 ICI 治疗患者基线时的实验室指标发现, 绝对淋巴细胞计数 (ALC) > $2.6 \times 10^9/L$ 、绝对单核细胞计数 (AMC) > $0.29 \times 10^9/L$ 、血小板计数 (PLT) > $145 \times 10^9/L$ 的患者 irAE 发生率较高。此外, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 的值越低, 抗肿瘤的效应会更高, 但发生 irAE 的风险也更高。一项在 102 例 ICI 治疗的黑色素瘤患者中进行的研究^[14]观察到, NLR > 5 的患者 irAE 风险较小。

2.2.2 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞水平也可以作为 irAE 的预测标志物。NAKAMURA 等^[15]发现, 外周血嗜酸性粒细胞基线水平和治疗 1 个月时的嗜酸性粒细胞绝对计数与内分泌相关 irAE 的发生呈正相关。另一研究^[16]也证明了基线时嗜酸性粒细胞绝对计数是预测接受抗 PD-1/PD-L1 治疗患者发生 irAE 的强预测因素。在非小细胞肺癌患者中, 基线外周血嗜酸性粒细胞计数较高的患者免疫性肺炎发生的风险较高^[17]。

2.2.3 T 细胞

T 细胞是主要的抗肿瘤细胞, 其具有直接杀伤靶细胞、辅助或抑制 B 细胞产生抗体及细胞因子等生物学功能。ICI 会导致循环 T 细胞的增殖, 且克隆性增殖发生早于毒性反应。有研究^[18]表明, 发生 irAE 的患者有较大的 T 细胞多样性, 证明了 irAE 与免疫治疗早期 T 细胞谱系的多样化具有相关性。

研究者^[19]通过单细胞 RNA 测序 (scRNAseq) 分析, 提出基线时 CD8⁺ 效应 T 细胞比例较低与免疫相关性关节炎有关, 而基线时 CD4⁺ Th2 细胞和 CD4⁺ Th17 细胞比例较高分别与免疫相关性肺炎和甲状腺炎有关。

HUTCHINSON 等^[20]研究发现, 治疗前血液中 CD4⁺ 效应记忆 T 细胞 (T_{EM}) 的扩增能够有效预测免疫

不良反应相关性肝炎。CD4⁺ CD197⁺ CD45RA⁻ 中央记忆 T 细胞 (T_{CM}) 可以对外周血样本中的 CD4⁺ T_{EM} 进行定量检测, 同时也是预测 irAE 的标志物^[21]。在一项回顾性研究中, LOZANO 等^[22]将 CD4⁺ 记忆 T 细胞的丰度和 TCR 的多样性整合为一个复合生物标志, 并证明了其在严重 irAE 的预测价值。

Treg 细胞是 T 细胞的亚群, 可以抑制机体内自身反应性 T 细胞的活化与增殖, 从而调节自身免疫。肿瘤浸润性 Treg 细胞的耗竭与 CTLA-4 的失活以及 CTLA-4 抑制剂相关毒性反应的发生密切相关^[23]。微环境中 Treg 细胞比例的减少可能与更严重的免疫毒性有关^[24-25]。

2.2.4 B 细胞

B 细胞可以将抗原提呈给 T 细胞, 从而产生大量细胞因子, 参与免疫调节及炎症反应。B 细胞肿瘤浸润和三级淋巴组织的形成能够促进抗肿瘤反应^[26-28]。一项研究结果^[29]表明, 免疫联合治疗后患者外周血 B 细胞早期数量变化与 irAE 发生的风险直接相关。另一项研究^[30]测定了晚期肾癌患者基线时 CD21^{lo} B 细胞水平, 发现基线时 CD21^{lo} B 细胞水平与 irAE 的发生中等相关。此外, 调节性 B 细胞表型缺失的肺癌患者更容易发生严重 irAE^[31]。以上均证明了 B 细胞在预测 irAE 中的作用, 但是仍然需要在大样本数据中进一步验证。

2.3 细胞因子

细胞因子是人体重要免疫调节因子, 与炎症及自身免疫性疾病的发生具有相关性, 能够刺激免疫细胞募集、增殖、存活、分化等。细胞因子预测 irAE 的相关报道也较多。但所有这些数据都必须经过大型研究证实, 才能在临床实践中推荐使用。

IL-6 是一种促炎因子, 由单核巨噬细胞、Th2 细胞及一些基质细胞产生, 能够激活并调节免疫细胞。VALPIONE 等^[3]研究发现, IL-6 水平较高的患者发生 irAE 的风险较低。一些研究证实 IL-10 可以刺激成熟 CD8⁺ T 细胞的增殖, 并可以增加 T 细胞的细胞溶解活性。一项回顾性研究^[32]结果表明, 基线外周血 IL-10 水平高是 irAE 发生的独立危险因素, 且 ICI 治疗一个周期后 IL-10 的上调与 irAE 的发生呈正相关。一组纵向分析^[33]发现, 发生 irAE 的患者基线时 CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CXCL19 的水平较未发生 irAE 患者的更低, 而在治疗后的 CXCL9 和 CXCL10 的水平较高。这种相关性提示了 irAE 的一个潜在机制, 即 T 细胞激活细胞因子的强大细胞因子风暴诱导 T 细胞对自身组织的广泛、过度反应。综上, 细胞因子的表达可能有助于识别有严重 irAE 风险的患者, 因此密切监测 irAE 和早期干预可能使患

者在免疫治疗中受益。

2.4 自身抗体

接受ICI治疗后患者B细胞水平升高,产生的抗体也会相应增加,而这些抗体与irAE的发生具有相关性。一项前瞻性研究^[34]表明,ICI治疗后的早期(4周内)甲状腺球蛋白抗体及甲状腺过氧化物酶抗体升高的患者发生甲状腺相关irAE的概率较高。HASAN等^[35]发现,抗BP-180免疫球蛋白G(IgG)抗体水平升高与皮肤相关irAE相关。TAHIR等^[36]研究发现,抗腺苷酸环化酶Gα蛋白抗体(抗GNAL抗体)或抗整合膜蛋白2B抗体(抗ITM2B抗体)与免疫相关性垂体炎的发生相关,而抗CD74抗体与免疫相关性肺炎的发生相关。因此,特异性抗体阳性对特定的irAE有预测价值,但是这些发现仍然需要在更大规模的前瞻性研究中得到证实,从而及时采取措施。

2.5 肠道微生物

近年来,肠道菌群也成为了一个热门的研究方向。越来越多的证据表明,肠道微生物群组成对免疫具有调节作用。例如接受伊匹木单抗治疗的患者基线时富含厚壁菌门(*Firmicutes*)易发生免疫相关性结肠炎,而拟杆菌属(*Bacteroidetes*)丰富的患者则不易发生^[37]。然而,ANDREWS等^[38]研究证明,富含肠道拟杆菌(*Bacteroides intestinalis*)和巴氏杆菌(*Intestinibacter bartlettii*)的患者易发生3级及以上irAE。在接受免疫治疗的非小细胞肺癌中,基线时富集乳杆菌属(*Lactobacillaceae*)和兰奥尔菌属或劳特菌属(*Raoultella*)这两种细菌的患者不易出现2级及以上irAE^[39]。以上这些结果均证实了肠道细菌是识别irAE的潜在预测因素。除此之外,双歧杆菌可以通过增强Treg细胞的抑制作用改变微生物组从而缓解CTLA-4抑制剂相关性肠炎^[40]。

肠道微生物组学是目前关注的热点问题,不仅能预测irAE的发生,还可以成为新的抗癌治疗的潜在靶点。

2.6 其他

全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)多用于预测肿瘤患者的预后及治疗反应。一项回顾性研究^[41]中发现, SII \geq 780的NSCLC患者irAE发生率更高。研究^[42]发现,测定sIL-2R水平有助于预测irAE的发生,是潜在预测标志物。另一项研究^[43]发现,血清白蛋白水平 \geq 36 g/L也是irAE的预测标志物。

此外,受激活调节正常T细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES)是多种免疫细胞的趋化剂,可以趋化Treg细胞通过PD-1途径介导的免疫抑制从而使

得免疫激活。OYANAGI等^[43]通过多重定量蛋白质的分析方法检测了接受纳武单抗治疗的晚期非小细胞肺癌患者治疗后第4周时血清,发现RANTS水平与irAE的发生具有相关性,是irAE发生的潜在预测标志物。

3 小结

本文从人口学特征、病理学特征、免疫细胞、细胞因子、微生物学等方面总结了irAE的预测因素,为临床上在免疫治疗患者发生irAE前及时调整治疗方案提供参考,避免患者的不良结局。但是由于预测irAE的研究多为回顾性、小样本量、单中心的研究,且有部分预测因素如免疫细胞亚群、肠道菌群的检测成本较高,限制了其临床应用,所以亟需前瞻性研究设计及大规模临床数据来更好地验证并解决这些问题。此外,如果关于这些预测因素的众多实验结果并不一致,其准确性无法在临床中得到证实,也将限制其进一步的研究和应用。总之,未来的研究可能需要侧重于多个标志物的联合应用或者建立全面可靠的多因素预测模型来评估ICI治疗前的风险,从而指导免疫治疗方法的选择。

[参考文献]

- [1] POTO R, TROIANI T, CRISCUOLO G, *et al.* Holistic approach to immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 804597 [2023-09-20]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.804597>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.804597.
- [2] 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 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299675/>. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101511.
- [3] OKIYAMA N, TANAKA R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(2): 169-178. DOI: 10.1016/j.alit.2022.01.001.
- [4] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [5] VALPIONE S, PASQUALI S, CAMPANA L G, *et al.* Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 94. DOI: 10.1186/s12967-018-1467-x.
- [6] TAKADA S, HIROKAZU H, YAMAGISHI K, *et al.* Predictors of the onset of type 1 diabetes obtained from real-world data analysis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(6): 1697-1699. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1697.
- [7] LAL J C, BROWN S A, COLLIER P, *et al.* A retrospective analysis of cardiovascular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Cardio-oncology*, 2021, 7(1): 19[2023-

- 09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049595/>. DOI: 10.1186/s40959-021-00106-x.
- [8] KAZAMA S, MORIMOTO R, KIMURA Y, *et al.* Prognostic impact of immune-related adverse events on patients with and without cardiovascular disease: a retrospective review[J/OL]. *Cardio-oncology*, 2021, 7(1): 26 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229760/>. DOI: 10.1186/s40959-021-00112-z.
- [9] SAMANI A, ZHANG S, SPIERS L, *et al.* Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000871 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033183/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000871.
- [10] KARTOLO A, SATTAR J, SAHAI V, *et al.* Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events[J/OL]. *Curr Oncol*, 2018, 25(5): e403-e410 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464691/>. DOI: 10.3747/co.25.4047.
- [11] SHIMOZAKI K, SUKAWA Y, SATO Y, *et al.* Analysis of risk factors for immune-related adverse events in various solid tumors using real-world data[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(20): 2593-2603. DOI: 10.2217/fon-2020-0861.
- [12] SERINO M, FREITAS C, MARTINS M, *et al.* Predictors of immune-related adverse events and outcomes in patients with NSCLC treated with immune-checkpoint inhibitors[J/OL]. *Pulmonology*, 2022: S2531-S0437(22)00076-9 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35414494/>. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.03.003.
- [13] MICHAILIDOU D, KHAKI A R, MORELLI M P, *et al.* Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9029 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907229/>. DOI: 10.1038/s41598-021-88307-3.
- [14] PENG L H, WANG Y, LIU F, *et al.* Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1813-1822. DOI: 10.1007/s00262-020-02585-w.
- [15] NAKAMURA Y, TANAKA R, MARUYAMA H, *et al.* Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(5): 431-437. DOI: 10.1093/jjco/hyy201.
- [16] MA Y, MA X, WANG J T, *et al.* Absolute eosinophil count may be an optimal peripheral blood marker to identify the risk of immune-related adverse events in advanced malignant tumors treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a retrospective analysis[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 242 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35897018/>. DOI: 10.1186/s12957-022-02695-y.
- [17] CHU X L, ZHAO J, ZHOU J, *et al.* Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 76-82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.08.015.
- [18] OH D Y, CHAM J, ZHANG L, *et al.* Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1322-1330. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2324.
- [19] MOR A, STRAZZA M. Bridging the gap: connecting the mechanisms of immune-related adverse events and autoimmunity through PD-1 [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 790386 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35047501/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.790386.
- [20] HUTCHINSON J A, KRONENBERG K, RIQUELME P, *et al.* Virus-specific memory T cell responses unmasked by immune checkpoint blockade cause hepatitis[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1439 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664251/>. DOI: 10.1038/s41467-021-21572-y.
- [21] SCHILLING H L, GLEHR G, KAPINSKY M, *et al.* Development of a flow cytometry assay to predict immune checkpoint blockade-related complications[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 765644 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34868015/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.765644.
- [22] LOZANO A X, CHAUDHURI A A, NENE A, *et al.* T cell characteristics associated with toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 353-362. DOI: 10.1038/s41591-021-01623-z.
- [23] KUMAR P, SAINI S, PRABHAKAR B S. Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 29-35. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.01.006.
- [24] VON ITZSTEIN M S, KHAN S, GERBER D E. Investigational biomarkers for checkpoint inhibitor immune-related adverse event prediction and diagnosis[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(6): 779-793. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa081.
- [25] 李鹏, 秦鹏, 付晓敏, 等. 外周血淋巴细胞亚型预测晚期肺癌患者免疫相关不良反应的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(4): 367-371. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2023.04.010.
- [26] CABRITA R, LAUSS M, SANNA A, *et al.* Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565. DOI: 10.1038/s41586-019-1914-8.
- [27] HELMINK B A, REDDY S M, GAO J J, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555. DOI: 10.1038/s41586-019-1922-8.
- [28] PETITPREZ F, DE REYNIÈS A, KEUNG E Z, *et al.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560. DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8.
- [29] DAS R, BAR N, FERREIRA M, *et al.* Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 715-720. DOI: 10.1172/JCI96798.
- [30] NISHIMURA K, KONISHI T, OCHI T, *et al.* CD21^{lo} B cells could be a potential predictor of immune-related adverse events in renal cell carcinoma[J/OL]. *J Pers Med*, 2022, 12(6): 888 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743673/>. DOI: 10.3390/jpm12060888.
- [31] PATEL A J, WILLSMORE Z N, KHAN N, *et al.* Regulatory B cell repertoire defects predispose lung cancer patients to immune-related toxicity following checkpoint blockade[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3148 [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672305/>. DOI: 10.1038/s41467-022-30863-x.
- [32] WANG H W, ZHOU F, ZHAO C, *et al.* Interleukin-10 is a promising marker for immune-related adverse events in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy[J/OL].

- Front Immunol, 2022, 13: 840313[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35222434/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840313.
- [33] KHAN S, KHAN S A, LUO X, *et al.* Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events[J]. Br J Cancer, 2019, 120(1): 63-68. DOI: 10.1038/s41416-018-0155-1.
- [34] KURIMOTO C, INABA H, ARIYASU H, *et al.* Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors[J]. Cancer Sci, 2020, 111(5): 1468-1477. DOI: 10.1111/cas.14363.
- [35] HASAN ALI O, BOMZE D, RING S S, *et al.* BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(4): 854-861. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.045.
- [36] TAHIR S A, GAO J J, MIURA Y, *et al.* Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(44): 22246-22251. DOI: 10.1073/pnas.1908079116.
- [37] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, *et al.* Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1368-1379. DOI: 10.1093/annonc/mdx108.
- [38] ANDREWS M C, DUONG C P M, GOPALAKRISHNAN V, *et al.* Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade[J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1432-1441. DOI: 10.1038/s41591-021-01406-6.
- [39] HAKOZAKI T, RICHARD C, ELKRIEF A, *et al.* The gut microbiome associates with immune checkpoint inhibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(10): 1243-1250. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0196.
- [40] SUN S, LUO L J, LIANG W H, *et al.* Bifidobacterium alters the gut microbiota and modulates the functional metabolism of T regulatory cells in the context of immune checkpoint blockade[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(44): 27509-27515. DOI: 10.1073/pnas.1921223117.
- [41] XU H R, FENG H J, ZHANG W H, *et al.* Prediction of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors based on clinical and hematological markers: real-world evidence[J/OL]. Exp Cell Res, 2022, 416(1): 113157[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427598/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113157.
- [42] TAKAI R, FUNAKOSHI Y, SUTO H, *et al.* Serum soluble interleukin-2 receptor as a potential biomarker for immune-related adverse events[J]. Anticancer Res, 2021, 41(2): 1021-1026. DOI: 10.21873/anticancerres.14857.
- [43] OYANAGI J, KOH Y, SATO K, *et al.* Predictive value of serum protein levels in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab[J]. Lung Cancer, 2019, 132: 107-113. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.020.

[收稿日期] 2023-09-22

[修回日期] 2024-01-07

[本文编辑] 黄静怡