

替雷利珠单抗致不良反应的文献分析

刘俊¹, 刘晓丹¹, 朱立勤^{2*}

1. 天津市第二人民医院 药剂科, 天津 300192

2. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300190

摘要: **目的** 分析替雷利珠单抗不良反应的临床表现和特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science 等数据库有关替雷利珠单抗导致不良反应的文献报道, 并进行整理分析。**结果** 共收集到替雷利珠单抗导致不良反应的文献报道 17 篇, 18 例患者, 其中男性 13 例 (72.2%)、女性 5 例 (27.8%), 年龄分布在 60 岁以上居多 (72.2%), 发生时间大多在用药后 3 个月内 (72.2%), 替雷利珠单抗致不良反应以皮肤及其附件损害最多见 (6 例, 33.3%), 17 例经停药和对症治疗好转, 1 例因继发肺部感染死亡。**结论** 替雷利珠单抗致不良反应累及多个器官/系统, 应增强监测, 防范严重不良反应的发生, 确保用药安全。

关键词: 替雷利珠单抗; 不良反应; 文献分析; 皮肤及其附件损害; 肺部感染

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2122-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.039

Literature analysis of adverse drug reactions induced by tislelizumab

LIU Jun¹, LIU Xiao-dan¹, ZHU Li-qin²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

2. Department of Pharmacy, Tianjin First Hospital, Tianjin 300190, China

Abstract: **Objective** The characteristics and relative factors of adverse drug reactions induced by tislelizumab were analyzed, in order to provide reference for the clinical use of tislelizumab properly. **Methods** Case reports of adverse drug reactions induced by tislelizumab were searched and analyzed from the databases of CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, and Web of Science. **Results** A total of 17 articles were included with 18 cases, involving 13 males (72.2%) and 5 females (27.8%). The incidence of adverse drug reactions in patients aged over 60 years old was the highest (72.2%), adverse drug reactions induced by tislelizumab frequently occurred within 3 months (72.2%), Organs/systems involved in adverse drug reactions were mainly skin system (6 case, 33.3%). 17 cases were improved after drug withdrawal and symptomatic treatment, and 1 case died due to secondary pulmonary infection. **Conclusion** Clinicians and pharmacists should pay attention to the adverse drug reactions of tislelizumab, so as to prevent the occurrence of serious adverse drug reactions and ensure the safety of drug use.

Key words: tislelizumab; adverse drug reaction; literature analysis; damage to the skin and its accessories; pulmonary infection

替雷利珠单抗为新型人源化 IgG4 程序死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂, 与其他 PD-1 差别之处在于它有特有结合表位, 通过 Fc 段的修饰, 有效的避免了抗体依赖的细胞吞噬作用, 继而减少 T 细胞损耗, 从而更好的发挥抗肿瘤活性^[1]。2019 年 12 月 27 日国家药品监督管理局批准替雷利珠单抗上市, 先后批准用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌等^[2]。但该药因上市时间较短, 其不良反应可能尚未被了解, 临床还存在一

定的安全隐患, 为了解替雷利珠单抗致不良反应的临床特点, 本文检索国内外报道的相关病例, 对其发生发展特点进行分析, 以期全面掌握替雷利珠单抗不良反应的发生发展规律及特点, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“替雷利珠单抗”“不良反应”“例”为关键词检索中国知网、万方、维普数据库, 以“tislelizumab”

收稿日期: 2022-07-14

作者简介: 刘俊, 女, 药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 1175582334@qq.com

*通信作者: 朱立勤, 女, 主任药师, 博士, 研究方向为临床药学。E-mail: zliq0713@aliyun.com

“BGB-A317”“adverse”“case”“induced”为关键词检索 PubMed、Web of Science、Embase 数据库,检索时间从建库至 2022 年 7 月,排除重复、描述不详的报道文献,获得符合条件的文献 17 篇,共 18 例^[3-19]。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,提取 17 篇文献的有效信息,包括患者年龄、性别、所患疾病、替雷利珠单抗用法、不良反应发生时间、临床表现、累及器官和系统、处理转归及关联性等,利用 Excel 对提取信息进行统计分析。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

通过检索和筛选,共纳入 18 例患者,其中男性 13 例(72.2%)、女性 5 例(27.8%),男女比为 2.6:1。年龄分布为 51~78 岁,60 岁以下 5 人(27.8%),60 岁以上 13 人(72.2%)。

2.2 所患疾病分布

18 例病例中所患疾病为肺癌 11 例^[5-7, 10-12, 14-17, 19]、胃癌 3 例(其中 2 例伴转移)^[3, 8]、宫颈癌 1 例^[13]、

尿路上皮癌 2 例^[9, 18]、淋巴瘤 1 例^[4]。

2.3 用法用量及合并用药

纳入的 18 例病例中替雷利珠单抗用量均为 200 mg,每 3 周给药 1 次,其中 6 例单独使用替雷利珠单抗^[6, 7, 9, 15, 17, 18],12 例均为合并用药^[3-5, 8, 10-14, 16, 19],4 例为紫杉醇和卡铂联用使用^[12, 14, 16, 19],3 例为卡培他滨与奥沙利铂联合使用^[3, 8],2 例为培美曲塞与卡铂联合使用^[5, 11],1 例为联合放疗^[13],1 例联合西达本胺^[4]。

2.4 累及器官/系统及临床表现

在替雷利珠单抗累及器官/系统中,皮肤及其附件损害最常见,其次为内分泌系统、消化系统、泌尿系统、心血管系统、全身性损害。其中 2 例累及多器官/系统,其余患者累及单一器官/系统,见表 1。

2.5 不良反应发生时间

18 例患者共发生不良反应 20 次,其中 16 例仅发生 1 次不良反应,2 例再次用药不良反应重复出现。发生时间最短的为首次用药后出现了血管血栓形成和疱疹扁平苔藓皮疹^[8, 10],最长的为接受阿替利珠治疗后第 270 天出现肾病综合征^[5],见表 2。

表 1 累及器官/系统及临床表现

Table 1 Organ/system involvement and clinical manifestations

累及器官/系统	n/例(占比/%)	主要临床表现(例)
皮肤及其附件损害	6(33.3)	中毒性表皮坏死松解型药疹(2)、银屑样药疹(1)、皮疹(1)、剥脱性皮炎(1)、疱疹扁平苔藓皮疹(1)
内分泌系统损害	3(16.7)	肾上腺功能不全(3)
消化系统损害	3(16.7)	免疫相关结肠炎(3)
泌尿系统损害	2(11.1)	免疫相关性肾损伤(1)、肾病综合征(1)
心血管系统损害	2(11.1)	血管血栓形成(1)、免疫相关心肌炎(1)
全身性损害	2(11.1)	心肌炎伴多器官损伤(2)
合计	18(100.0)	

表 2 不良反应发生时间分布

Table 2 Time distribution of adverse reactions

发生时间	n/例(占比/%)	不良反应(例)
<0.5 h	2(11.1)	血管血栓形成(1)、疱疹扁平苔藓皮疹(1)
0.5 h≤时间<2 周	2(11.1)	银屑样药疹(1)、皮疹(1)
2 周≤时间<1 个月	6(33.3)	中毒性表皮坏死松解型药疹(1)、剥脱性皮炎(1)、心肌炎伴多器官损伤(2)、免疫相关结肠炎(1)、免疫相关心肌炎(1)
1 个月≤时间<3 个月	3(16.7)	中毒性表皮坏死松解型药疹(1)、免疫相关性肾损伤(1)、免疫相关结肠炎(1)
3 个月≤时间<12 个月	5(27.8)	肾上腺功能不全(3)、肾病综合征(1)、免疫相关结肠炎(1)
合计	18(100.0)	

2.6 治疗与转归

纳入的 18 例病例中, 18 例经停药和对症支持治疗均好转; 1 例出现皮疹伴瘙痒脱屑后给予糖皮质激素之后症状好转, 后因肺部感染死亡^[4]。1 例出现水样腹泻后给予甲泼尼龙 (160 mg/d, 3 d), 期间未给抗菌药物, 后将甲强龙逐渐减量至 60 mg/d, 发生巨细胞病毒和艰难梭菌感染, 对症治疗症状好转^[11]。

2.7 关联性评价

根据 Naranjo 评估量表判断药物与不良反应关联性^[20], 结果 2 例为肯定, 15 例为很可能, 3 例为可能。

3 讨论

3.1 不良反应发生与患者关系

18 例患者中, 男性 13 例 (72.2%), 女性 5 例 (27.8%), 性别差异明显, 可能与该药治疗的肺癌、肝癌在男性发病率高有关。不良反应发生年龄以 60 岁以上居多 (13 例, 72.2%), 可能与该年龄段癌症发病率高有关。

3.2 不良反应发生与联合用药关系

18 例患者中, 其中 6 例单独使用替雷利珠单抗, 其余 12 例均为联合治疗。推测联合治疗会增加替雷利珠单抗不良反应的发生。此外, 有研究证明了联合治疗不良反应高于单药治疗^[21]。

3.3 替雷利珠单抗与皮肤及其附件损害

本研究纳入病例中, 皮肤及其附件损害发生了 6 次 (33.3%), PD-1 和 PD-L1 抑制剂发生皮肤不良反应比较常见, 如非特性皮疹、瘙痒、脱发、白癜风、苔藓样皮炎、银屑病等^[22]。其中 2 例发生了中毒性表皮坏死松解症, 中毒性表皮坏死松解症是一种急性重症皮肤病, 严重者可危及生命。2 例发生中毒性表皮坏死松解症的分别是患有宫颈癌和肺鳞癌的患者, 虽有报道血液系统恶性肿瘤、肝肾疾病以及某些感染可能与中毒性表皮坏死松解症有关^[23], 但宫颈癌和肺鳞癌可否引起中毒性表皮坏死松解症尚不明确。大约 85% 的中毒性表皮坏死松解症病例由药物诱发, 通常发生在药物使用后的第 5~28 天, 当对同一药物有过过敏史时, 潜伏期可缩短^[24]。2 例出现中毒性表皮坏死松解症的患者出现时间与报道基本相符。目前中毒性表皮坏死松解症的发病机制尚不清晰, 主要与免疫反应和遗传有关^[23]。替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症的发病机制尚未完全清楚, 目前认为与 PD-1 阻断介导

的 T 细胞过度活化有关^[25]。1 例 Sézary 综合征患者在首次使用替雷利单抗第 2 天发生了皮疹、瘙痒的不良反应, 给予糖皮质激素治疗后肺部继发耶氏肺孢子菌感染死亡。提示对免疫缺陷的患者长期使用激素时, 应注意预防感染。

3.4 替雷利珠单抗与内分泌系统损害

常见内分泌系统不良反应有垂体炎、甲状腺功能异常等, 可累及肾上腺, 表现为肾上腺功能减退。免疫检查点抑制剂相关性肾上腺皮质功能减退症是一种罕见病, 有系统评价报告肾上腺皮质功能不全发生率为 0.7%^[26-27]。此外, 肾上腺功能不全的发展没有明确的时间框架。可能在治疗的第 1 个月, 也有些病例在治疗数年后出现^[28]。有研究发现免疫检查点抑制剂治疗时发生肾上腺功能不全的患者主要为男性, 中位年龄 66 岁 (30~95 岁)^[29], 免疫检查点抑制剂治疗时内分泌系统不良反应发生率, 起病隐匿, 尤其高龄患者更易出现内分泌急症, 如发现救治不及时, 可危及生命^[30]。本研究纳入病例中有 3 例累及肾上腺功能不全, 且 3 例患者都是男性, 年龄在 58~68 岁。均在用药 3 个月之后出现乏力、低血钠等肾上腺功能不全症状。美国临床肿瘤学会指南建议使用免疫检查点抑制剂时, 每 4~6 周检测 1 次促甲状腺激素和游离 T4 作为常规临床检测或有症状患者检测的一部分, 但未建议定期检测肾上腺功能不全相关指标^[31]。因此, 提高对免疫检查点抑制剂相关肾上腺功能不全的认识至关重要, 同时对老年男性如果有相关症状应格外关注。

3.5 替雷利珠单抗与消化系统损害

PD-1 抑制剂的肠毒性发生中位时间多为用药后 3 个月^[32], PD-1 抑制剂腹泻发生率为 12.1%~13.7%, 结肠炎发生率为 0.7%~1.6%, 一旦出现腹泻伴腹痛、大便黏液、直肠出血、发热等, 应警惕肠炎可能^[33-34]。目前免疫检查点抑制剂相关结肠炎机制尚不清晰, 但有研究显示其可能与调节 T 细胞的作用和肠道微生物组的相互作用有关^[34-35]。对免疫相关性肠炎尚无有效的预防措施, 同步给予维生素 D 可降低免疫相关结肠炎的发生率^[36-37], 治疗上以糖皮质激素为主, 对于激素治疗不敏感者, 可考虑加免疫抑制剂, 对于难治性肠炎, 可考虑粪菌移植。1 例患者因采用激素联合免疫抑制剂治疗未能控制症状, 采取了粪菌移植后症状好转, 为临床治疗提供参考。1 例患者在使用糖皮质激素治疗免疫

相关性结肠炎时,继发了肠道感染,给予抗感染治疗后好转。因此,对于需要长期使用激素的患者,要注意预防感染。

3.6 替雷利珠单抗与泌尿系统损害

本研究中替雷利珠单抗致 2 例肾损伤,累及泌尿系统。PD-1 抑制剂免疫相关性肾损伤大多发生在用药 3~10 个月^[38],本研究纳入病例符合时间相关性。对于免疫检查点抑制剂引起的肾损伤机制尚不明确,认为主要是免疫检查点抑制剂非特异性刺激 T 细胞持续活化,活化的 T 细胞不能区分正常组织与肿瘤组织,导致对肾脏的伤害^[39]。所以当使用替雷利珠单抗时应避免与质子泵抑制剂和非甾体抗炎药等具有免疫相关肾毒性危险因素的药物联用。同时,当患者有慢性肾脏病或肾小球滤过率降低时应用免疫检查点抑制剂更易发生免疫相关性肾损害^[40]。因此,应警惕患者因素和药物因素与替雷利珠单抗联用增加对泌尿系统的损害。

3.7 替雷利珠单抗与心血管系统、多器官损害

替雷利珠单抗致 1 例血管血栓形成,累及心血管系统。有研究显示,PD-1 抑制剂可能会诱发并导致血栓形成^[41]。还有研究表明,PD-1 抑制剂对 T 细胞反应的阻断作用可能会增加心血管并发症^[42]。1 项临床前研究证实 PD-1 抑制剂介导巨噬细胞与肿瘤细胞相互作用可损伤内皮细胞,促进血小板沉积和血栓生长^[43]。因此,建议在替雷利珠单抗治疗期间进行凝血功能监测,必要时予药物预防。本研究纳入病例有 1 例心肌炎,2 例心肌炎伴多器官损伤。3 位患者均有心肌生物标志物如磷酸肌酸同工酶、肌钙蛋白、脑钠肽前体等指标快速升高,但仅 1 例发生心肌炎的患者无临床症状,其他 2 例心肌炎伴多器官损伤患者出现胸闷、全身无力、复视、吞咽困难等临床症状。建议医务工作者不应以出现临床症状当作检查的标准,应用药 6 周内密切监测心肌生物标志物^[44],及时诊断升高的心肌生物标准物可以避免其他更严重的损伤。心肌炎是免疫检查点抑制剂治疗中最致命的免疫相关不良反应,死亡率达 50%^[45-46],这可能与其它免疫相关不良反应同时发生有关。有研究显示,常见的抗原或抗体从被 T 淋巴细胞杀死的肿瘤细胞中释放出来,游走于肿瘤细胞和正常组织间,导致跨多个器官系统产生自身免疫反应^[47-48]。建议替雷利珠单抗在使用时注重免疫指标的全面监测、早期鉴别诊断和及时的激素治疗,尤其是当有心肌炎的临床症状时,应警惕是否

有其他器官的损伤。

本研究共纳入替雷利珠单抗相关不良反应 18 例,累及全身多器官/系统,替雷利珠单抗通过解除免疫抑制、活化 T 细胞功能,提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用;与此同时,活化的 T 细胞通过攻击正常组织等诱发自身免疫性炎症,产生一系列治疗相关不良反应。其中血管血栓为说明书未载明的新发不良反应,应予以重视。此外,中毒性表皮坏死松解症、肾上腺功能不全、免疫相关结肠炎、心肌炎、多器官损伤等严重不良反应发生率低但病死率高,及时发现和评估至关重要。替雷利珠单抗作为新型治疗肿瘤的 PD-1 抑制剂,上市时间短、临床应用经验不足,建议临床人员充分了解其适应症,密切监测其不良反应,做好用药随访,以确保用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang T, Song X, Xu L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7): 1079-1090.
- [2] 刘一, 刘青, 黄琳, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂—替雷利珠单抗 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1): 37-42.
- [3] Baek J H. Adrenal insufficiency development during chemotherapy plus anti-programmed death receptor-1 monoclonal antibody (tislelizumab) therapy in patients with advanced gastric cancer: Case series [J]. *J Yeungnam Med Sci*, 2022, 39(1): 62-66.
- [4] Chen C, Liu Z, Liu J, et al. Case Report: Outcome and adverse events of anti-PD-1 antibody plus chidamide for relapsed/refractory sézary syndrome: Case series and a literature review [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 842123.
- [5] Chen M, Zhang L, Zhong W, et al. Case Report: THSD7A-positive membranous nephropathy caused by tislelizumab in a lung cancer patient [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 619147.
- [6] Dai C, Liu W X. Refractory immune checkpoint inhibitor-induced colitis improved by fecal microbiota transplantation: A case report [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(3): E43-E44.
- [7] Deng C, Yang M, Jiang H, et al. Immune-related multiple-organs injuries following ICI treatment with tislelizumab in an advanced non-small cell lung cancer patient: A case report [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664809.

- [8] Fu C, Wang G, Yang W. Vascular thrombosis and anti-PD-1 therapy: A series of cases [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8849-8853.
- [9] Hu X, Wei Y, Shuai X. Case report: Glucocorticoid effect observation in a ureteral urothelial cancer patient with ICI-associated myocarditis and multiple organ injuries [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 799077.
- [10] Suzanna Kerkemeyer K L, Lai F Y, Mar A. Lichen planus pemphigoides during therapy with tislelizumab and sitravatinib in a patient with metastatic lung cancer [J]. *Australas J Dermatol*, 2020, 61(2): 180-182.
- [11] Ni J, Zhang X, Zhang L. Opportunistic bowel infection after corticosteroid dosage tapering in a stage IV lung cancer patient with tislelizumab-related colitis [J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(6): 1699-1702.
- [12] Tu L, Liu J, Li Z, et al. Early detection and management of immune-related myocarditis: Experience from a case with advanced squamous cell lung carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131: 5-8.
- [13] 程明霞, 陈叶珊, 赵迎超, 等. 替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解型药疹 1 例 [J]. *医药导报*, 2022, 41(4): 581-583.
- [14] 邓爱清, 殷晓芹, 朱秋燕, 等. 替雷利珠单抗相关中毒性表皮坏死松解症 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(19): 2039-2040.
- [15] 方兆珺, 王鲁梅, 李俊杰. 晚期肺癌患者应用 PD-1 抑制剂致银屑病样药疹一例并文献复习 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2022, 38(3): 161-163.
- [16] 李世洋, 童建波, 曹先伟, 等. 替雷利珠单抗致剥脱性皮炎 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7): 765-766.
- [17] 龙玉成, 周飞, 杨兆军, 等. 替雷利珠单抗致继发性肾上腺皮质功能减退症 1 例 [J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(6): 374.
- [18] 王丽丽, 魏业东, 尹月, 等. 替雷利珠单抗致免疫相关性肾损伤病例分析 1 例 [J]. *首都食品与医药*, 2021, 28(17): 50-52.
- [19] 郑君, 曾涌, 罗芝英, 等. 1 例肺癌患者使用替雷利珠单抗致免疫相关性肠炎的病例分析 [J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 717-718.
- [20] Seger D, Barker K, McNaughton C. Misuse of the Naranjo adverse drug reaction probability scale in toxicology [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013, 51(6): 461-466.
- [21] Li L, Li G, Rao B, et al. Landscape of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in Chinese population [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15567.
- [22] Wang Y, Zhou S, 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]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008-1019.
- [23] Lerch M, Mainetti C, Beretta-Piccoli B T, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(1): 147-176.
- [24] Creamer D, Walsh S A, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(6): e119-e153.
- [25] Si X, He C, Zhang L, et al. Management of dermatologic toxicities related to immune checkpoint inhibitors [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(10): 639-644.
- [26] Barroso-Sousa R, Barry W T, Garrido-Castro A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.
- [27] 段炼, 王林杰, 斯晓燕, 等. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的临床诊治建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 649-652.
- [28] 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]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [29] Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated primary adrenal insufficiency: WHO Vigibase report analysis [J]. *Oncologist*, 2020, 25(8): 696-701.
- [30] Chang L S, Barroso-Sousa R, Tolaney S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.
- [31] Brahmer J R, Lacchetti C, Schneider B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [32] 彭智, 王正航, 袁家佳, 等. ESMO 免疫治疗的毒性管理指南解读 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 1-9.
- [33] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.
- [34] Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint inhibitor-induced colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2): 202-210.
- [35] 刘丽阳, 吴志勇, 燕翔. 纳武利尤单抗注射液致免疫相关性结肠炎 1 例 [J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(4): 284-286.

- [36] 肖超, 张清山, 牛文静, 等. 帕博利珠单抗引起免疫相关性结肠炎 1 例并文献复习 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2020, 56(6): 747-749.
- [37] Grover S, Dougan M, Tyan K, *et al.* Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis [J]. *Cancer*, 2020, 126(16): 3758-3767.
- [38] Wanchoo R, Karam S, Uppal N N, *et al.* Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(2): 160-169.
- [39] 任贵生, 黄湘华. 免疫检查点抑制剂相关肾损伤 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(1): 71-76.
- [40] Herrmann S M, Perazella M A. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse renal events [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(8): 1139-1148.
- [41] Bu D, Tarrio M, Maganto-Garcia E, *et al.* Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1100-1107.
- [42] Kunimasa K, Nishino K, Kimura M, *et al.* Pembrolizumab-induced acute thrombosis: A case report [J]. *Medicine* (Baltimore), 2018, 97(20): e10772.
- [43] Luther N, Shahneh F, Brähler M, *et al.* Innate effector-memory T-cell activation regulates post-thrombotic vein wall inflammation and thrombus resolution [J]. *Circ Res*, 2016, 119(12): 1286-1295.
- [44] Lyon A R, Yousaf N, Battisti N M L, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447-e458.
- [45] Salem J E, Manouchehri A, Moey M, *et al.* Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [46] Moslehi J J, Salem J E, Sosman J A, *et al.* Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [47] June C H, Warshauer J T, Bluestone J A. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? [J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 540-547.
- [48] Johnson D B, Balko J M, Compton M L, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.

[责任编辑 高源]