

免疫检查点抑制剂致膀胱炎的文献分析

熊琳, 王珊, 刘慧敏, 李聪, 黄麟杰*

湖北医药学院附属国药东风总医院 药学部, 湖北 十堰 442008

摘要: **目的** 分析免疫检查点抑制剂致膀胱炎发生的特点及规律, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science 数据库, 收集 2011 年 3 月—2022 年 10 月关于免疫检查点抑制剂致膀胱炎报道的文献, 提取数据并进行分析。**结果** 共纳入 15 篇免疫检查点抑制剂致膀胱炎个案报道, 涉及患者 16 例, 平均年龄 (56.5 ± 8.16) 岁, 原发疾病为肺癌的患者最多 (56.25%), 膀胱炎发生时间多为用药后 1~6 个周期。14 例经停药和 (或) 激素治疗后好转。**结论** 免疫检查点抑制剂致膀胱炎多发生在用药 1~6 个治疗周期后, 涉及多个年龄段患者, 应及时识别免疫检查点抑制剂相关性膀胱炎, 尽早给予相应处理和用药, 保障患者用药安全。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 膀胱炎; 文献分析; 帕博利珠单抗; 纳武利尤单抗; 卡瑞利珠单抗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0201-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.035

Literature analysis and consideration of immune checkpoint inhibitors induced cystitis

XIONG Lin, WANG Shan, LIU Hui-min, LI Cong, HUANG Lin-jie

Department of Pharmacy, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

Abstract: Objective To analyze the characteristics and regularity of cystitis caused by immune checkpoint inhibitors, and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** The databases of CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, and Web of Science were searched, and the literatures about cystitis caused by immune checkpoint inhibitors from March 2011 to October 2022 were collected, and the data were extracted and analyzed. **Results** A total of 15 case reports of cystitis caused by immune checkpoint inhibitors were included, involving 16 patients. The average age was (56.5 ± 8.16) years old, and the primary disease was lung cancer (56.25%). Cystitis usually occurs 1 — 6 cycles after medication. 14 cases improved after drug withdrawal and/or hormone therapy. **Conclusion** Cystitis caused by immune checkpoint inhibitors mostly occurs after 1 — 6 cycles of medication, involving patients of multiple age groups. Identify the cystitis associated with immune checkpoint inhibitors in time, give corresponding treatment and treatment as soon as possible to ensure the safety of patients' medication.

Key words: immune checkpoint inhibitors; cystitis; literature analysis; pabrolizumab; nabuliumab; carrilizumab

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过阻断细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 和程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 或其配体 (PD-L1) 的抗体, 可增强某些类型癌症的肿瘤细胞的免疫反应^[1]。然而 ICIs 在对抗肿瘤抗原的同时也会激发效应 T 细胞对抗自身抗原, 导致正常器官中的免疫相关毒性, 即免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)^[1]。近年来随着 ICIs 在肿瘤治疗领域使用的增加, 真实世界中

ICIs 导致的免疫相关的不良反应病例报道亦逐渐增多。ICIs 导致的 irAEs 会涉及全身各个器官, 其中内分泌毒性、皮肤毒性、消化系统毒性发生率较高, 影响膀胱和泌尿道的发生较为罕见。本研究通过检索国内外 ICIs 治疗中发生的免疫相关性膀胱炎病例, 基于文献回顾性的分析 ICIs 相关膀胱炎不良反应的情况, 以期探讨该类药所致膀胱炎发生的特点、规律和处理措施及转归, 为该类不良反应的诊治提供参考。

收稿日期: 2022-11-03

基金项目: 湖北省卫生健康委中医药科研立项项目 (ZY2021Q007)

作者简介: 熊琳, 女, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: xionglin_000@sina.com

*通信作者: 黄麟杰, 女, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: naluoer@sina.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science 数据库,中文数据库检索词为“免疫检查点抑制剂”“帕博利珠单抗”“纳武利尤单抗”“卡瑞利珠单抗”“特瑞普利单抗”“信迪利单抗”“替雷利珠单抗”“塞米普利单抗”“阿替利珠单抗”“阿维单抗”“度伐利尤单抗”“伊匹单抗”“替西利单抗”“膀胱炎”“不良反应”“致”,英文数据库检索词为“immune checkpoint inhibitors”“pembrolizumab”“nivolumab”“camrelizumab”“toripalimab”“sintilimab”“tisilelizumab”“cemiplimab”“atezolizumab”“avelumab”“durvalumab”“ipilimumab”“tremelimumab”“cystitis”“adverse reaction”“induced”“related”“case report”。检索时间为 2011 年 3 月至 2022 年 10 月,检索国内外公开发表的关于已上市免疫检查点抑制剂致膀胱炎的个案报道。

纳入标准:(1)明确不良反应为已上市免疫检查点抑制剂所致膀胱炎相关文献;(2)信息相对完整。排除标准:(1)临床疗效观察、综述;(2)信息不完整病例、重复病例、不良反应不明确的病例。

1.2 方法

详细阅读纳入的文献,提取文献中的数据,使

用 Excel 软件详细记录纳入文献中的患者的基本信息(年龄、性别),原发疾病(肿瘤相关),使用药物(ICI),膀胱炎发生情况(发生时间、临床表现),相关检查(尿常规、尿培养、病理),膀胱炎处理措施及临床转归信息进行整理和统计分析。

2 结果

2.1 患者基本信息和原发疾病情况

共纳入 15 篇文献,涉及 16 例患者。其中男 10 例(62.50%)、女 6 例(37.50%),男女比例为 1.67:1。发生不良反应患者平均年龄(56.5 ± 8.16)岁,60 岁以上患者 5 例(31.25%),见表 1。

2.2 原发疾病情况

患者诊断为肺癌 9 例(56.25%),胃癌 3 例(18.75%),肝内胆管癌 2 例(12.50%),乳腺癌 1 例(6.26%),黑色素瘤 1 例(6.25%),见表 2。

表 1 患者性别与年龄分布情况

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
40~49	2	1	3	18.75
50~59	6	2	8	50.00
60~69	2	2	4	25.00
70~79	0	1	1	6.25
合计	10	6	16	100.00

表 2 ICIs 致膀胱炎文献信息

Table 2 Literature information of ICIs-induced cystitis

文献	原发疾病	ICI	发生时间 (周期)	临床表现	尿常规异常 项目	尿细菌 培养	病理	处理措施	预后(膀胱炎相 关症状)
Ozaki 等 ^[2]	肺鳞状细胞癌 IV 期	纳武利尤单抗	3	发热、腹泻、红细胞尿、尿频、尿痛、血尿	> 100 个/HPF、白细胞 5~9 个/HPF	阴性	上皮细胞完全脱落,间质水肿	静脉滴注甲泼尼龙	未再出现症状
Shimatani 等 ^[3]	肺鳞状细胞癌 IV 期	纳武利尤单抗	12	尿频、排尿困难、腹泻	脓尿	阴性	未提及	停药	停药后症状消失,再次用后症状加重,未再使用后好转
	肺鳞状细胞癌 IV 期	纳武利尤单抗	7	尿频、尿痛、白细胞尿、腹泻	> 100 个/HPF	阴性	未提及	口服泼尼松	停药后症状消失,再次用药后症状加重,未再使用后好转
Ueki 等 ^[4]	肺腺癌 IV 期	帕博利珠单抗	6	尿频、尿痛、夜尿增多	> 100 个/HPF,白细胞 > 100 个/HPF	阴性	大量 CD8 ⁺ 浸润细胞和或 TIA-1 阳性淋巴细胞浸润尿路上皮。淋巴细胞浸润的尿路上皮细胞和上皮炎症细胞强烈表达 PD-L1	口服泼尼松	未再用药,症状无复发

续表 2

文献	原发疾病	ICI	发生时间 (周期)	临床表现	尿常规异常 项目	尿 细 菌 培 养	病理	处理措施	预后(膀胱炎相 关症状)
Husseini 等 ^[5]	转移性非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	5	血尿、尿路刺激、尿频、尿痛、腹泻	高度炎症细胞学和蛋白尿	未提及	弥漫性炎症和血管渗出性溃疡性重塑黏膜壁	全身性激素	未再用药, 症状无复发
Zhu 等 ^[6]	肝内胆管癌	纳武利尤单抗、阿替利珠单抗	6	尿路刺激	白细胞 2 818 个/mL, 细菌 512 个/mL	阴性	未提及	类固醇激素	未再用药, 症状无复发
Zhu 等 ^[7]	广泛期小细胞肺癌	纳武利尤单抗	7	尿频、尿急、排尿困难	中性粒细胞、淋巴细胞	阴性	CD3 ⁺ 、CD8 ⁺ 淋巴细胞浸润尿路上皮细胞	静脉滴注甲泼尼龙	未再用药, 症状无复发
Yajima 等 ^[8]	肺腺癌IV期	纳武利尤单抗	18	尿频、尿痛	明显脓尿, 白细胞 > 100 个/HPF	阴性	炎症细胞浸润	停药	恢复用药, 未再出现症状
Schneider 等 ^[9]	黑色素瘤	纳武利尤单抗	6	腹泻、尿频、强烈的膀胱疼痛、尿急、夜尿增多	未提及	阴性	上皮内和上皮下结缔组织中 CD3 ⁺ T 淋巴细胞浸润; PD1 ⁺ T 淋巴细胞仅在上皮下结缔组织和淋巴滤泡周围浸润; CD20 ⁺ B 淋巴细胞仅在上皮下结缔组织中浸润	口服泼尼松	恢复用药, 未再出现症状
Tu 等 ^[10]	肺腺癌IV期	信迪利单抗	4	尿频、尿痛、腰痛	尿红细胞、白细胞增加	阴性	未提及	静脉滴注甲泼尼龙	痊愈
Obayashi 等 ^[11]	乳腺癌IV期	阿替利珠单抗	4	尿频、尿痛	未描述	阴性	尿路上皮 PD-L1 强表达。膀胱组织中存在 CD8 ⁺ 和 / 或 TIA-1 ⁺ 淋巴细胞浸润	口服泼尼松	症状好转, 后因疾病死亡
He 等 ^[12]	肺癌鳞状细胞癌III期	帕博利珠单抗	6	尿频、尿急、尿痛	明显脓尿, 红细胞 > 60 个/HPF, 白细胞 > 100 个/HPF	阴性	上皮和血管壁中 CD8 ⁺ 和 / 或 TIA-1 ⁺ 淋巴细胞浸润	静脉滴注甲泼尼龙	停药后症状消失, 再次用药后症状加重, 未再使用后好转
Wang 等 ^[13]	未分化胃癌	信迪利单抗	5	尿频、尿痛、尿失禁	未提及	未提及	大量 CD3 阳性细胞进入尿路上皮, 尿路上皮 PD-L1 强表达	口服柴苓汤	恢复用药, 未再出现症状
李泳桦等 ^[14]	肝内胆管腺癌IV期	帕博利珠单抗	33	尿频、尿急、尿痛、血尿、腹泻	红细胞 > 100 个/HPF, 白细胞 > 100 个/HPF	阴性	炎性细胞浸润, 黏膜上皮脱落	静脉滴注甲泼尼龙	症状好转
赵丽英等 ^[15]	胃癌	卡瑞利珠单抗	1	腹痛、尿急、尿痛、排尿困难、血尿	红细胞 117 μ L, 白细胞 1142 μ L	未提及	小片黏膜慢性炎, 炎性肉芽组织	静脉滴注甲泼尼龙	停药后症状消失, 再次用药后症状加重, 未再使用后好转
张谊等 ^[16]	胃癌	信迪利单抗	2	腹痛、尿频、尿急、尿痛、血尿	红、白细胞计数升高	阴性	炎性细胞浸润	静脉滴注甲泼尼龙	症状好转

HPF: 高倍视野 TIA-1: T 细胞胞浆内抗原

HPF: high power field TIA-1: intracytoplasmic antigen of T cells

2.3 膀胱炎发生时间与临床表现

3 例 (18.75%) 在应用 ICI 1~3 个周期后发生

膀胱炎, 8 例 (50.00%) 在应用 ICI 4~6 个周期后

发生膀胱炎, 3 例 (18.75%) 在应用 ICI 7~12 个周

期后发生膀胱炎, 1 例 (6.25%) 在应用 ICI 18 个周期后发生膀胱炎, 1 例 (6.25%) 在应用 ICI 33 个周期后发生膀胱炎。16 例病历报道均描述了 ICIs 致膀胱炎的临床表现。14 例出现尿频, 12 例出现尿痛, 6 例出现腹泻, 6 例出现尿急, 5 例出现血尿, 3 例出现排尿困难, 2 例出现夜尿增多, 2 例出现尿路刺激, 1 例出现强烈的膀胱疼痛, 1 例出现腰痛, 1 例出现腹痛, 1 例出现尿失禁, 1 例出现发热, 见表 2。

2.4 相关检查

在 16 例患者中, 13 例 (81.25%) 进行了尿常规检查, 其中 3 例有明显脓尿, 10 例白细胞异常, 7 例红细胞异常。13 例 (81.25%) 进行了尿培养, 均为阴性。12 例 (75.00%) 进行了病理检查, 其中 6 例存在淋巴细胞浸润, 1 例 PD-1、3 例 PD-L1 在淋巴细胞浸润的尿路上皮中强表达, 见表 2。

2.5 治疗和转归

16 例患者出现膀胱炎后, 13 例给予激素治疗, 1 例仅停用 ICI, 1 例给予中药柴苓汤治疗, 1 例是否用激素未描述。10 例患者在激素治疗前曾给予抗生素治疗, 4 例患者部分症状或检查有缓解, 6 例患者无效, 停用抗生素后均给予激素治疗。13 例给予激素治疗患者, 症状均明显缓解或者痊愈。1 例患者停药后症状缓解。1 例给予柴苓汤治疗 2 个月后好转。1 例患者因后续出现肺部感染死亡, 见表 2。

2.6 药物再暴露

16 例膀胱炎个案报道中, 8 例 (50.00%) 症状好转后继续使用 ICIs 抗肿瘤治疗。其中 4 例患者再次使用 ICI 抗肿瘤治疗, 未再复发膀胱炎; 4 例再次使用 ICI 后症状加重, 停药后症状缓解, 未再复发膀胱炎。其余患者均未再次使用 ICI 抗肿瘤治疗。见表 2。

3 讨论

随着免疫检查点抑制剂的不断上市和适应症的扩大, 使用该类药物人群将不断扩大。ICIs 相关不良反应病例报道也会越来越多, 关于 ICIs 引起膀胱炎的公开发表的个案病例报道有 16 例, 国内报道 3 例, 可供借鉴的案例较少, 相关的毒性管理指南、诊治指南亦无膀胱炎相关详细信息。因此, ICIs 致膀胱炎不良反应的监测需要引起临床关注, 膀胱炎的诊治经验值得探讨和借鉴。

3.1 不良反应与患者性别和年龄的关系

在 16 例患者中, 男 10 例 (62.50%)、女 6 例

(37.50%), 性别差异明显; 发生不良反应的男性远多于女性 (1.67:1), 可能是由于 ICIs 治疗的瘤种, 如肺癌、霍奇金淋巴瘤、胃癌、肝癌等在男性中发病率较高, 相对女性使用该药的机会增加。从年龄结构分布来看, 50~59 岁患者不良反应发生率较高 (50.00%)。有回顾性研究表明, 接受 PD-1/PD-L1 治疗不同年龄组之间的不良反应发生率都相似, 安全性没有差异^[17]。2021 年更新的美国食品药品监督管理局不良事件报告系统显示, 65 岁以上人群中 irAEs 发生率高于其它年龄组人群^[18]。目前报道膀胱炎病例数较少, 与性别和年龄的关系还需更多数据来分析。虽然膀胱炎的发病女性高于男性, 但在本研究中, 男性发病率高于女性, 提醒临床在使用 ICIs 时无论性别、年龄, 都应该注意药物不良反应的预防, 加强不良反应的监测。

3.2 不良反应发生时间、相关检查与临床表现

11 例 (68.75%) 在应用 ICI 1~6 个周期后发生膀胱炎, 亦有应用 ICI 长达 33 个周期后发生膀胱炎, 该患者使用帕博利珠单抗 33 个周期, 症状出现前换用特瑞普利单抗联合伊匹木单抗 2 个周期后出现泌尿系症状。表明膀胱炎发病时间较长, 联合使用 ICI 可能会增加膀胱炎的发生率。主要表现为尿频、尿痛、尿急、血尿、排尿困难等, 大部分患者进行了尿常规、尿培养及病理检查, 尿培养结果均为阴性, 膀胱镜下均存在膀胱黏膜糜烂和发红, 病理结果显示尿路上皮细胞有淋巴细胞浸润、部分强表达 PD-1 或 PD-L1。ICI 致膀胱炎是一种非常罕见的 irAE, 临床中可能未被充分诊断, 只有通过全面的检查, 排除其他疾病导致的膀胱炎症状, 最终明确为 ICI 导致的膀胱炎。提醒临床在应用 ICI 时, 注意监测尿常规, 出现症状表现时, 完善膀胱镜和病理检查。

3.3 治疗与预后

16 例患者经过激素、停药等对症治疗后, 大部分好转或痊愈。其中 1 例患者在膀胱活检 3 个月症状消失, 未给予激素等药物治疗, 考虑术中膀胱扩张可能对患者泌尿系统症状的缓解产生积极影响。1 例给予中药柴苓汤治疗膀胱炎, 开辟了治疗免疫相关性膀胱炎的新视野。与泌尿系统相关的 irAEs 很少报道和讨论, 目前尚无指南或专家共识对于免疫检查点抑制剂致泌尿系统不良反应的具体诊疗推荐。美国临床肿瘤学会关于 ICIs 相关 irAEs 临床实践指南指出, 一些总体管理原则适用于所有

与ICIs相关的毒性^[19]。因此,出现ICI相关膀胱炎时,可以根据毒性管理指南推荐分级管理,分级参考《常见不良反应评定标准(CTCAE_5.0)》^[20]。一般来说出现1级irAEs时密切监测且可以继续使用ICI;对于大多数2级irAEs,应停止ICI治疗并开始使用皮质类固醇[口服0.5~1 mg/(kg·d)];对于大多数3级irAEs,应暂停ICI治疗并开始使用大剂量皮质类固醇[口服或静脉使用甲基泼尼松龙1~2 mg/(kg·d),至少持续2~4周,根据剂量逐渐减量];如果症状没有改善,可能需要联合使用其它免疫抑制剂;当irAEs症状减轻到1级或以下,使用ICI患者受益大于风险时,可以考虑重新使用ICI;对于大多数4级irAEs,给予全身激素治疗,静脉使用甲基泼尼松龙1~2 mg/(kg·d),连续3 d,若症状缓解则逐渐减量至停药;4级irAEs应永久停止ICI治疗^[21-22]。

3.4 药物再暴露

16例膀胱炎个案报道中,4例症状好转后继续使用ICI抗肿瘤治疗,未再出现膀胱炎;4例再次使用ICI后膀胱炎症状加重,停药后未再出现膀胱炎。由于数据较少,无法得出ICI致膀胱炎后,再次启用ICI的时机和安全性。如果确需重启ICI治疗,需要综合评估患者情况,如肿瘤治疗情况、身体状态等。

ICIs在发挥抗肿瘤作用的同时,也带来了新的irAEs。虽然该类药物已被证实与化疗相比,更有效且毒性更小^[21]。随着临床应用的增多,新的、罕见的irAEs逐渐会被报道。迄今为止,尚无诊断免疫相关性膀胱炎的标准。免疫相关性膀胱炎的诊断依赖于膀胱镜下活检以排除其他病因,如细菌感染、放射相关性膀胱炎和转移。基于本研究总结分析的免疫检查点抑制剂致膀胱炎的发生规律和特点,仍然可以为临床合理用药提供一定依据。综上所述,尽管免疫检查点抑制剂相关膀胱炎的不良事件发生非常罕见,临床应用过程中仍需要警惕其发生的可能性,当出现膀胱炎相关表现时,建议进行多学科会诊(肿瘤科、泌尿科等)。完善尿常规、尿培养、膀胱镜及病理检查,明确诊断为免疫相关性膀胱炎后,根据毒性管理指南分级,给予相应的激素治疗。是否能够重启该类药物治疗,需要临床医生根据患者情况进行个体化判断。ICIs相关irAEs具有一定的潜伏期,使用过程中需要加强监测,停药以后仍然需要随访,及时识别irAEs,尽早给予相应

处理和治理,减少不良反应的进一步加重,保障患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thompson J A. New NCCN guidelines: Recognition and management of immunotherapy-related toxicity [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 594-596.
- [2] Ozaki K, Takahashi H, Murakami Y, et al. A case of cystitis after administration of nivolumab [J]. *Int Cancer Conf J*, 2017, 6(4): 164-166.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Hussein KE, Lafoestea H, Mansuet-Lupo A, et al. A case of severe interstitial cystitis associated with pembrolizumab [EB/OL]. *Curr Prob Cancer*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cpcr.2021.100101>.
- [6] Zhu S, Bian L, Lü J, et al. A case report of non-bacterial cystitis caused by immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788629.
- [7] Zhu L, Wang Z, Stebbing J, et al. Immunotherapy-related cystitis: Case report and review of the literature [J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14: 4321-4328.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Tu L, Ye Y, Tang X, et al. Case report: A case of sintilimab-induced cystitis/ureteritis and review of sintilimab-related adverse events [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757069.
- [11] 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]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25486.

- [12] He X, Tu R, Zeng S, *et al.* Non-bacterial cystitis secondary to pembrolizumab: A case report and review of the literature [J]. *Curr Probl Cancer*, 2022, 46(4): 100863.
- [13] 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]. *Explore (NY)*, 2022, 4: S1550-8307(22)00042-8.
- [14] 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.
- [15] 赵丽英, 嵇艳兰. 1 例卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎的临床药学监护 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 107-111.
- [16] 张谊, 李洪达, 高波, 等. 信迪利单抗致免疫相关性膀胱炎 1 例报告 [J/OL]. 现代泌尿外科杂志, (录用定稿) 网络首发时间: 2022-08-17 14:22:03 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1374.R.20220816.1007.002.html>
- [17] Betof A S, Nipp R D, Giobbie-Hurder A, *et al.* Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma [J]. *Oncologist*, 2017, 22(8): 963-971.
- [18] Chen C, Wu B, Zhang C, *et al.* Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107498.
- [19] 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.
- [20] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAEv5.0) [S]. 2017.
- [21] 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019 年版) [J]. 今日药学, 2020, 30(5): 289-306.
- [22] Naidoo J, Page D B, Li B T, *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375-2391.

[责任编辑 高源]