

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.001

· 专家论坛 ·

## 免疫检查点抑制剂相关不良反应的预测和诊断

谢虹<sup>1,2</sup>, 王俊<sup>2</sup> (1. 山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊 261000; 2. 山东第一医科大学第一附属医院 肿瘤中心, 山东 济南 250000)



**王俊** 医学博士、主任医师、教授、博士生导师, 山东第一医科大学第一附属医院肿瘤内科副主任、山东省肺癌研究所副所长, 美国MD安德森癌症中心高级访问学者, 国家自然科学基金通信评审专家。中国临床肿瘤学会(CSCO)理事、免疫治疗专家委员会副主任委员, 患者教育专家委员会副主任委员; 山东省医师协会肿瘤免疫治疗医师分会副主任委员。原济南军区优秀人才津贴获得者, 原济南军区“学习成才先进个人”“十大杰出青年”。*Front Immunol*、《中国肿瘤生物治疗杂志》、《精准医学杂志》等多种杂志的编委。主要研究方向为实体瘤免疫治疗、肺癌耐药机制和逆转、肺癌转移机制和拮抗措施等。擅长晚期肿瘤尤其是肺癌的系统免疫治疗, 肿瘤重症患者的内科处理, 免疫治疗相关的毒性管理, 肺癌、乳腺癌、消化道系统肿瘤等综合治疗。以第一作者和通信作者身份发表SCI论文60余篇, 主编/主译学术专著3部, 《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》等多部指南或共识的主要执笔人。先后承担国家自然科学基金3项、山东省自然科学基金2项, 获全军、省级科技进步奖二等奖/医疗成果奖3项。

**【摘要】** 以免疫检查点抑制剂(ICI)为主的免疫治疗在激活T细胞、解除免疫抑制的同时可诱发免疫相关不良反应(irAE)。随着ICI在实体瘤中的广泛应用, irAE已成为临床常见问题, 严重影响免疫治疗持续获益和患者生活质量。因此, 应用ICI前需进行患者基线评估, 如对有自身免疫性疾病、器官移植、病毒感染等特殊人群评估获益与风险。同时, irAE的预测及早期识别很重要, 应结合临床因素, 如基础性疾病、既往用药及治疗史; 宿主因素, 如肠道菌群及特定基因多态性; 以及生物标志物, 包括肿瘤突变负荷、炎症指标、自身抗体等综合预测irAE。此外, irAE的早期症状, 如乏力、咳嗽、胆红素升高、转氨酶升高等需要与感染、肿瘤进展、非ICI相关的不良反应鉴别。irAE属于排除性诊断, 还需借助影像、病理及多学科会诊等手段鉴别。积极开展irAE的机制研究及前瞻性临床试验有助于推动irAE的精准预测与治疗发展。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂相关不良反应; 预测; 诊断

**【中图分类号】** R730.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2025) 08-0793-06

## Prediction and diagnosis of immune checkpoint inhibitor-related adverse events

XIE Hong<sup>1,2</sup>, WANG Jun<sup>2</sup> (1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong, China; 2. Oncology Center, First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250000, Shandong, China)

**【Abstract】** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) based immunotherapy can induce immune-related adverse events (irAEs) while activating T cells and relieving immunosuppression. With the wide application of ICIs in solid tumors, irAEs has become a common clinical issue, seriously affecting the continuous benefits of immunotherapy and quality of life of patients. Therefore, a baseline assessment of patients is required before applying ICIs, such as evaluating the benefits and risks for special groups like those with autoimmune diseases, organ transplants, and viral infections. Meanwhile, the prediction and early identification of irAEs are paramount. Integrating various factors is essential for this purpose, including clinical factors such as underlying diseases and treatment history, host factors like intestinal flora and genetic polymorphisms, and biomarkers including tumor mutational burden, inflammatory indicators, and autoantibodies. In addition, the early symptoms of irAEs, such as fatigue, cough, and elevated bilirubin and transaminase levels, need to be differentiated from infections, tumor progression and adverse events caused by non-ICI interventions. irAE is an exclusion diagnosis and still requires the use of imaging, pathological and multidisciplinary consultation for differentiation. Mechanism research

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上资助项目(No.81572875); 山东省自然科学基金面上资助项目(No.ZR202102190539); CSCO领航肿瘤研究基金资助项目(No.Y-2019AZMS-0440)

**【作者简介】** 谢虹(1997—), 硕士生, 主要从事实体瘤免疫治疗及免疫检查点抑制剂相关的不良反应的研究

**【通信作者】** 王俊(扫码获取作者联系方式)



on irAE and prospective clinical trials should be conducted to promote the development precise prediction and treatment of irAE.

**[Key words]** immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; immune-related adverse events; prediction; diagnosis

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(8): 793-798. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.001]

以针对PD-1/PD-L1及CTLA-4的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为基础的免疫治疗改变了晚期实体瘤的治疗格局,它们通过激活T细胞、解除免疫抑制、恢复机体免疫平衡而杀伤肿瘤细胞。目前,纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗等多款ICI相继获批治疗恶性实体瘤,包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、胃癌等十余种肿瘤类型,覆盖晚期、局部晚期和早期肿瘤的术前、术后治疗<sup>[1]</sup>。与传统细胞毒性药物、靶向药物类似,免疫治疗也会产生特定的不良反应,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),但发生机制和毒性谱不同。

国内外已有多部指南与共识对irAE的诊断、分级、治疗和监测提出了针对性的指导意见。然而,irAE的诊断为排他性诊断,无诊断金标准,临床上难以预测,且重症和难治性irAE时有发生,单一学科难以及时、有效和彻底处理复杂性irAE<sup>[2]</sup>。本文将针对肿瘤免疫治疗相关毒性管理的难点问题,即irAE预测、诊断的进展进行系统回顾和展望,内容涉及特殊人群筛查、预测标志物和基于症状的早期识别。

## 1 特殊人群筛查

### 1.1 特殊人群的定义

ICI应用的特殊人群尚无明确定义。2022年,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)免疫治疗专家委员会组织专家撰写的《免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识》指出,特殊人群是具有某些特殊临床状况、合并症,以及合并用药的肿瘤患者,如自身免疫性疾病、病毒或结核感染、老年患者、接受实体器官移植或造血干细胞移植、胸腺上皮肿瘤、伴随用药、主要脏器功能不全、体力状态(performance status, PS)评分 $\geq 2$ 分、妊娠期、儿童、青少年和疫苗接种患者等<sup>[3]</sup>。由于特殊人群既往常常被排除在临床试验之外,因此有效性和安全性数据匮乏。临床上,特殊人群仍然存在免疫治疗未被满足的需求。《免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识》已对特殊人群免疫治疗做了基于循证的客观推荐。此外,CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》对特殊人群使用ICI前筛查也做了初步推荐<sup>[4]</sup>。

### 1.2 特殊人群应用ICI的有效性

总体而言,特殊人群应用ICI的有效性缺乏明确的证据,具有某些临床特征的人群对免疫治疗敏感性低。例如,针对PS  $\geq 2$ 分的患者,大部分开展的免疫治疗临床研究将其排除在外。CheckMate 153研究<sup>[5]</sup>显示,PS = 2分的患者中位总生存期短于总体人群。一方面,这部分患者因为肿瘤内环境发生改变,存在免疫治疗抵抗因素,例如,高内源性糖皮质激素水平会弱化外周和局部肿瘤免疫微环境;另一方面,患者伴有多脏器功能不全,难以或不能更早期从免疫治疗中获益<sup>[6]</sup>。当然,特殊人群并非完全无法获益,并发症亦非绝对禁忌,甚至有些人群免疫治疗的效果还优于、等同或接近于普通人群,例如,乙肝病毒感染患者和自身免疫性疾病患者。

### 1.3 特殊人群应用ICI的安全性

即使如此,安全性是特殊人群免疫治疗需要考虑的首要问题,这包括两个方面。一是免疫治疗后患者的特殊状况是否恶化;二是irAE是否更特殊、更常见、更严重。如果患者的基础疾病或并发症已得到有效控制,趋于稳定,无需强化治疗,那就有接受免疫治疗的机会,可以尝试,例如,结核、肺纤维化、心血管疾病;但启动前应与学生积极沟通并做好预案;启动免疫治疗后要密切监测病情,以免出现原病情加重,或irAE与基础疾病症状叠加、患者病情持续恶化。需要注意的是,某些特殊人群易发生较严重irAE或免疫性损伤,例如,器官移植患者理论上可因免疫激活造成移植物排斥,严重时导致移植失败;妊娠期患者可能因为胎盘的免疫排斥反应导致流产、死产、早产或新生儿低体重等;胸腺瘤患者本身有较强的免疫反应,免疫治疗后易形成二次打击,发生irAE的可能性极高,总体和3级以上毒性发生率分别为71%和11.5%~15%,且常常累及多系统,包括神经、肌肉、心脏、肝脏和皮肤,严重的具有致死性风险<sup>[3]</sup>。

### 1.4 特殊人群相关临床研究

目前,特殊人群应用免疫治疗的证据持续积累,大样本、多中心、特殊人群队列的研究数据陆续公布。一些前瞻性的临床研究也越来越有意识地纳入特殊人群,例如CheckMate 870研究<sup>[7]</sup>纳入了少部分乙肝病毒阳性的NSCLC患者,回答了中国乙肝病毒阳性人群能否有效、安全地使用PD-1抑制剂的问题;又如一些研究纳入肺纤维化或HIV阳性肿瘤患者,以期对这少部分人群的疗效和安全性做进一步探索<sup>[8]</sup>。近期公布的一项研究<sup>[9]</sup>显示,皮肤鳞状细胞癌合并肾

移植患者,接受免疫治疗时同步使用mTOR抑制剂雷帕霉素和泼尼松,客观缓解率为46%,未出现移植物抗宿主反应,这为特殊人群安全、有效地应用免疫治疗提供了一种可行方案。

## 2 irAE预测生物标志物

### 2.1 临床因素

irAE的预测标志物涵盖用药本身、治疗史、宿主状态及免疫反应过程中参与的相关分子<sup>[10]</sup>。总体而言,相较于单用ICI,ICI联合方案,尤其是ICI联合免疫治疗,器官损伤风险更高,包括心肌、肝脏、肺损伤等。研究<sup>[11]</sup>显示,男性相较于女性,PD-1抑制剂相较于CTLA-4抑制剂,3级以上肾功能不全,未应用糖皮质激素的患者,发生irAE的风险更高。与年轻患者相比,老年患者中irAE等级 $\geq 2$ 的总体发生率更高(33% vs 25%,  $P = 0.03$ ),但根据严重程度对irAE进行分层时,两组间差异无统计学意义。针对特定irAE,如免疫相关性肺炎,接受胸部根治性剂量放疗、严重COPD、既往间质性肺炎、伴有胸腔积液的患者有更高的风险发展为免疫相关性肺炎<sup>[12-13]</sup>。针对EGFR敏感突变的NSCLC,应用奥希替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂会增加免疫相关性肺炎发生的风险,ALK阳性的患者接受ALK抑制剂联合免疫治疗也会明显增加肝毒性的风险,因此临床推荐序贯靶向与免疫治疗,而不是联用或免疫治疗序贯靶向治疗<sup>[14]</sup>。然而,上述临床因素与irAE发生及严重性的关系均来自单中心、小样本、回顾性研究,部分研究的结果还存在不一致的情况。

### 2.2 生物标志物

目前,生物标志物与irAE的关联也均源于回顾性研究,主要集中在以下几个方面:(1)与免疫反应直接相关的生物标志物;(2)炎症反应相关指标;(3)与基础疾病相关的生物标志物;(4)基因表达异常;(5)基因改变。例如,来自FAERS数据库的研究<sup>[15]</sup>显示,高肿瘤突变负荷(tumoral mutation burden, TMB)的肿瘤更容易发生irAE。大数据分析<sup>[16]</sup>显示,免疫反应相关的指标,仅仅TCR多样性和CD8<sup>+</sup> T细胞计数与irAE发生密切相关。此外,外周血细胞亚群、免疫相关的16基因标签也可以预测irAE,包括免疫性肠炎/腹泻<sup>[17-18]</sup>。一些未被证实与免疫反应相关的基因,例如淋巴细胞胞质蛋白1(lymphocyte cytosolic protein 1, LCP1)、ADP依赖性葡萄糖激酶(ADP-dependent glucokinase, ADPGK)也被发现与irAE发生相关,但相关机制还需要做进一步分析<sup>[18]</sup>。抗体谱分析<sup>[19]</sup>发现,自身免疫性抗体抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、类风湿因子

(rheumatoid factor, RF)及任何其他自身免疫性抗体阳性的患者更容易发生irAE。具体到特定的irAE,例如,甲状腺毒性,甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid-specific autoantibody, TPOAb)水平高的患者,发生甲状腺损伤的风险更高<sup>[20]</sup>。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是重要的炎症指标,虽然基线CRP并不能准确预测irAE,但CRP的动态变化与irAE的发生密切相关。通过基线血常规计算出的低中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)或血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)均显示与irAE发生相关<sup>[21]</sup>。外周血嗜酸性粒细胞计数或动态变化可预测irAE发生和严重程度<sup>[22]</sup>。外周血白蛋白水平高的患者更容易发生irAE<sup>[23]</sup>。甚至microRNA也与irAE的发生相关,可以作为毒性预测因子。MARSCHNER等<sup>[24]</sup>发现,miR-146a缺失可以增加中性粒细胞聚集和炎症反应,促进irAE发生。肌钙蛋白常常作为心肌损伤的诊断指标,但其作为免疫治疗相关心肌炎的预测因子还不成熟,在应用免疫治疗的早期,监测血清肌钙蛋白水平可以协助识别心脏毒性,尤其是严重心脏毒性的发生<sup>[25]</sup>。

### 2.3 宿主因素

此外,来自宿主的相关因素也影响了irAE的发生。例如,缺乏拟杆菌的黑色素瘤患者接受CTLA-4单抗治疗发生免疫性结肠炎更多见。在NSCLC患者接受免疫治疗分析中发现,乳酸杆菌和拉乌尔菌富集与无严重irAE呈正相关。因此,肠道微生物种类的不同导致了促炎作用的差异,这与免疫性肠炎密切相关<sup>[26]</sup>。最近研究<sup>[27]</sup>还显示,HLA分子的表达与免疫相关性肺炎发生关系密切,尤其是HLA-B\*35和HLA-DRB1\*11等位基因的表达,提示irAE具有遗传易感性。

## 3 基于irAE症状的早期识别

### 3.1 irAE症状特征及鉴别诊断

除启动免疫治疗前的毒性预测,免疫治疗早期症状的识别对免疫治疗的毒性管理也十分重要。免疫治疗相关的毒性症状与化疗不同,范围广,涉及多个系统。2023版CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》覆盖9个常见系统毒性、6个少见系统毒性。接受免疫治疗的患者中,70%~80%的irAE累及单个器官,20%~30%表现为多系统毒性。多系统毒性可以是同时发生,也可以序贯发生。对于毒性相

关的症状而言,同一毒性可以表现为不同的症状。例如,心脏毒性患者有心慌、胸闷、乏力等症状。不同的器官毒性也可以表现为同一症状,例如,心肌毒性、骨骼肌毒性、甲状腺功能减退、垂体炎、重症肌无力患者均可表现为乏力或无力。免疫治疗相关的毒性症状早期识别还涉及鉴别,应与基础性疾病症状、感染性疾病症状、肿瘤相关症状、其他抗肿瘤或非抗肿瘤药物副反应进行鉴别<sup>[3,28]</sup>。

### 3.2 医患共同参与irAE症状早期识别

基于irAE症状的早期识别要求医患共同参与,旨在尽早、尽快、全面筛查和确诊,避免延误最佳治疗时机,具体体现在:(1)临床医生要熟知免疫相关的毒性症候群,结合病史,对高度疑似患者积极筛查;(2)临床医生包括病房医生、急诊、ICU医生以及社区医生,相关专业不限于肿瘤领域;(3)筛查的对象包括住院患者、门诊患者和居家患者;(4)患者和家属也需要了解免疫相关的毒性症状,出现疑似症状要有渠道进行及时、有效沟通,这就要求医护人员对患者进行足够的宣教。当然,早期症状的识别只是诊断irAE中的一环,采取及时的多学科支持下的检验检查及后续的系列管理才可以化险为夷,包括血液学检查、影像学检查、器官功能检查、活检病理等<sup>[29]</sup>。

## 4 irAE的诊断和鉴别诊断

irAE诊断属于排他性诊断,无诊断金标准,鉴别诊断需注意以下要点:(1)排除基础性疾病,如免疫相关的肝炎需要与基础性的病毒性肝炎、自身免疫性肝炎鉴别<sup>[30]</sup>;(2)排除其他药物导致的器官损伤,如双膦酸盐或地舒单抗导致低钙血症引起的肌肉、精神症状<sup>[31]</sup>,易被误判为是免疫相关的神经毒性<sup>[32]</sup>,免疫相关的肝炎需要与中药、非甾体抗炎药<sup>[30]</sup>或靶向抗肿瘤药引起的肝脏损伤鉴别;(3)排除感染性疾病,例如免疫性肺炎要排除病毒性肺炎、卡氏肺孢子虫肺炎、真菌性肺炎、放射性肺炎<sup>[33-34]</sup>,免疫相关的膀胱炎需要排除细菌性膀胱炎;(4)排除其他临床并发症,如肿瘤进展,免疫性肺炎的CT影像出现实性成分时,常需要排除肿瘤进展;(5)诊断性病理及相关检查非常重要,如肺泡灌洗联合宏基因检测以鉴别免疫性肺炎<sup>[33]</sup>,肝穿刺活检以排除自身免疫性肝炎<sup>[35]</sup>;(6)进行免疫相关的多学科诊疗十分重要。

## 5 结 语

总之,irAE的全程管理涉及多个方面,从准备免疫治疗到患者出现毒性。irAE的预测是免疫治疗研

究的热点和难点,但目前尚无确定性结论,需要综合多种因素考量,包括患者基础疾病史、用药史、生物标志物、起始症状,并充分考虑患者的临床特征。考虑到毒性预测的局限性,将来的预测研究还需要从以下几个方面进行探索:(1)开展毒性发生的机制研究,分析机制是独立的还是疗效依赖的,是单一还是复合机制,生物标志物是相关性的还是决定性的;(2)生物标志物是器官特异性的还是非特异性的;(3)开发简便、实用、无创、可重复的联合生物标志物;(4)开发可预测严重性、延迟性毒性的生物标志物;(5)将生物标志物的动态变化作为预测指标;(6)开展前瞻性、大样本、对照的干预性临床研究,探索irAE精准治疗方案,如胸腺法新治疗中重度irAE(NCT06178146),为英夫利昔单抗、维多珠单抗、托法替尼治疗免疫性肠炎(NCT04407247、NCT04797325、NCT04768504),英夫利昔单抗和丙种球蛋白治疗免疫性肺炎(NCT04438382),阿巴西普治疗心肌炎(NCT05335928)的前瞻性临床试验正在开展中。irAE的管理则需要从诊断、鉴别诊断时开始,监测患者症状、体征、炎性标志物变化,实现动态评估。组织病理分析在irAE的诊断过程中具有十分重要的作用,条件允许者应该进行活检。此外,irAE预测需要和疗效预测相结合。对于预期irAE重、疗效差的患者,应该侧重irAE预测,避免贸然启动免疫治疗;对于irAE重、疗效好的患者,应该侧重疗效预测和irAE管理,及时停药并干预,最大程度使患者获益。

### 利益冲突声明:

本文作者在进行研究和撰写过程中未与任何商业实体或利益相关组织存在直接或间接的经济或非经济利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂临床应用指南2022(CSCO)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [2] 关雅萍, 王俊. 肿瘤免疫治疗毒性管理难点[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(6): 490-494. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.083.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(5): 442-454.
- [4] 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 2023版, 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [5] SPIGEL D R, MCCLEOD M, JOTTE R M, *et al.* Safety, efficacy, and patient-reported health-related quality of life and symptom burden with nivolumab in patients with advanced non-small cell

- lung cancer, including patients aged 70 years or older or with poor performance status (CheckMate 153)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9): 1628-1639. DOI:10.1016/j.jtho.2019.05.010.
- [6] CUI Y, HAN X Y, LIU H T, *et al.* Impact of endogenous glucocorticoid on response to immune checkpoint blockade in patients with advanced cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1081790[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37114049/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1081790.
- [7] LU S, CHENG Y, ZHOU J Y, *et al.* An open label, safety study of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving second-line nivolumab monotherapy (CheckMate 870)[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221138380[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36425873/>. DOI:10.1177/17588359221138380.
- [8] RASMUSSEN T A, RAJDEV L, RHODES A, *et al.* Impact of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 on the human immunodeficiency virus (HIV) reservoir in people living with HIV with cancer on antiretroviral therapy: the AIDS malignancy consortium 095 study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e1973-e1981. DOI: 10.1093/cid/ciaa1530.
- [9] HANNA G J, DHARANESSWARAN H, GIOBBIE-HURDER A, *et al.* Cemiplimab for kidney transplant recipients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(9): 1021-1030. DOI:10.1200/JCO.23.01498.
- [10] XU Y, FU Y, ZHU B, *et al.* Predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors-related toxicities[J/OL]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123120/>. *Front Immunol*, 2020, 11: 2023[2025-02-11]. DOI:10.3389/fimmu.2020.02023.
- [11] 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[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464691/>. DOI:10.3747/co.25.4047.
- [12] VOONG K R, HAZELL S Z, FU W, *et al.* Relationship between prior radiotherapy and checkpoint-inhibitor pneumonitis in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4): e470-e479[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031204/>. DOI:10.1016/j.clcc.2019.02.018.
- [13] DENG H Y, DENG J T, LIN X Q, *et al.* A risk-scoring model for severe checkpoint inhibitor-related pneumonitis: a case-control study[J]. *Clin Drug Investig*, 2023, 43(5): 347-357. DOI: 10.1007/s40261-023-01267-6.
- [14] SCHOENFELD A J, ARBOUR K C, RIZVI H, *et al.* Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 839-844. DOI:10.1093/annonc/mdz077.
- [15] BOMZE D, HASAN ALI O, BATE A, *et al.* Association between immune-related adverse events during anti-PD-1 therapy and tumor mutational burden[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11): 1633-1635. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3221.
- [16] LES I, MARTÍNEZ M, PÉREZ-FRANCISCO I, *et al.* Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor immune-related adverse events [J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(5): 1629[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36900420/>. DOI:10.3390/cancers15051629.
- [17] FRIEDLANDER P, WOOD K, WASSMANN K, *et al.* A whole-blood RNA transcript-based gene signature is associated with the development of CTLA-4 blockade-related diarrhea in patients with advanced melanoma treated with the checkpoint inhibitor tremelimumab[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 90[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227886/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0408-9.
- [18] JING Y, LIU J, YE Y Q, *et al.* Multi-omics prediction of immune-related adverse events during checkpoint immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4946[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009409/>. DOI:10.1038/s41467-020-18742-9.
- [19] 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]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 376-383. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5860.
- [20] YAMAGAMI A, IWAMA S, KOBAYASHI T, *et al.* Changes in TgAb and TPOAb titers are greater in thyrotoxicosis than isolated hypothyroidism induced by PD-1 blockade[J]. *Endocr J*, 2024, 71(5): 515-526. DOI:10.1507/endocrj.EJ23-0480.
- [21] DHARMAPURI S, ÖZBEK U, JETHRA H, *et al.* Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio appear predictive of immune treatment related toxicity in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(11): 1900-1912. DOI:10.4251/wjgo.v15.i11.1900.
- [22] UEKI Y, OHSHIMA S, OMATA J, *et al.* Role of eosinophilia in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab: Prediction of immune-related adverse events and favorable outcome[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(22): 20810-20820. DOI:10.1002/cam4.6648.
- [23] OZAWA R, SONEHARA K, HACHIYA T, *et al.* Evaluation of the association between predictive factors and the development of immune-related adverse events and prognostic factors for chemioimmunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study[J/OL]. *Cancer Med*, 2024, 13(15): e70080[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39096117/>. DOI:10.1002/cam4.70080.
- [24] MARSCHNER D, FALK M, JAVORNICZKY N R, *et al.* microRNA-146a regulates immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *JCI Insight*, 2020, 5(6): e132334[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125286/>. DOI:10.1172/jci.insight.132334.
- [25] ZHENG Y, CHEN Z L, SONG W H, *et al.* Cardiovascular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective multicenter cohort study[J/OL]. *Cancer Med*, 2024, 13(10): e7233[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38752474/>. DOI:10.1002/cam4.7233.
- [26] DUBIN K, CALLAHAN M K, REN B Y, *et al.* Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10391[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837003/>. DOI:10.1038/ncomms10391.
- [27] CORREALE P, SALADINO R E, GIANNARELLI D, *et al.* HLA expression correlates to the risk of immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(9): 1964[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854442/>. DOI: 10.3390/cells9091964.
- [28] 中国医师协会呼吸医师分会. 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. 中华

- 医学杂志, 2022, 02(24): 1811-1832.
- [29] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(2): 158-164.
- [30] REYNOLDS K, THOMAS M, DOUGAN M. Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade[J]. *Oncologist*, 2018, 23(9): 991-997. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0174.
- [31] LI R B, YUAN X Y, CHEN X, *et al.* Analysis of adverse drug reactions of Denosumab (Prolia) in osteoporosis based on FDA adverse event reporting system (FAERS) [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1358592[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38915470/>. DOI:10.3389/fphar.2024.1358592.
- [32] FARINA A, VILLAGRÁN-GARCÍA M, HONNORAT J. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: an update of clinical presentations, diagnosis, and management[J]. *Rev Neurol*, 2023, 179(5): 506-515. DOI:10.1016/j.neurol.2023.03.003.
- [33] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- [34] HINDOCHA S, HUNTER B, LINTON-REID K, *et al.* Validated machine learning tools to distinguish immune checkpoint inhibitor, radiotherapy, COVID-19 and other infective pneumonitis[J/OL]. *Radiother Oncol*, 2024, 195: 110266[2025-02-11]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110266>. DOI:10.1016/j.radonc.2024.110266.
- [35] ZEN Y, YEH M M. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 965-973. DOI:10.1038/s41379-018-0013-y.

[收稿日期] 2025-02-18

[修回日期] 2025-04-25

[本文编辑] 向正华