

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.001

免疫抑制剂用于肿瘤免疫治疗的免疫相关不良事件研究进展*

金子妍^{1,2}, 何治尧^{1,2△}, 徐 珽^{1,2}

(1. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床正确使用免疫抑制剂及应对免疫相关不良事件(irAEs)提供参考。**方法** 查阅中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、PubMed及Embase数据库2016年1月至2020年12月收录的国内外相关文献,总结免疫抑制剂在免疫检查点抑制剂导致的肿瘤免疫治疗相关不良反应管理中的应用。**结果与结论** 免疫抑制剂可抑制免疫异常激活,广泛用于irAEs。irAEs相关免疫抑制剂包括化学制剂、生物制剂及其他制剂。化学制剂中的糖皮质激素是治疗irAEs最常用的免疫抑制剂,发生轻度或中度irAEs时,一般选用口服糖皮质激素。在激素治疗无效时,重度irAEs可使用其他免疫抑制剂,包括抗代谢药物、钙调磷酸酶抑制剂、单/多克隆抗体等。

关键词:免疫检查点抑制剂;免疫抑制剂;免疫相关不良事件;肿瘤免疫治疗

中图分类号:R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0001-05

Research Progress of Immunosuppressants in the Management of Immune-Related Adverse Events of Tumor Immunotherapy

JIN Ziyang^{1,2}, HE Zhiyao^{1,2}, XU Ting^{1,2}

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the clinical application of immunosuppressants in the management of immune-related adverse events (irAEs). **Methods** The application of immunosuppressants in the management of irAEs of tumor immunotherapy caused by immune checkpoint inhibitors was summarized by referring to relevant literature in CNKI, WangFang, VIP, PubMed and Embase databases from January 2016 to December 2020. **Results and Conclusion** Immunosuppressants can inhibit abnormal immune activation and are widely used in the management of irAEs. The irAEs-related immunosuppressants include chemical agents, biological agents and other agents. Glucocorticoids in chemical preparations are the most commonly used immunosuppressants for the treatment of irAEs. Oral glucocorticoids are generally used to manage mild or moderate irAEs. Other immunosuppressants such as antimetabolites, calcineurin inhibitors, monoclonal and polyclonal antibodies are used in severe irAEs if glucocorticoids are ineffective.

Key words: immune checkpoint inhibitors; immunosuppressants; immune-related adverse events; tumor immunotherapy

免疫抑制剂能抑制免疫反应相关细胞的增殖和功能,降低免疫应答^[1]。免疫检查点抑制剂(ICIs)可通过阻断T细胞表面的细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)或程序化细胞死亡蛋白(PD-1)/程序化细胞死亡配体-1(PD-L1)信号通路,恢复其杀伤肿瘤细胞的活性,已成功应用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、肾细胞癌等恶性肿瘤的治疗,包括CTLA-4抑制剂Ipilimumab, PD-1抑制剂帕博利珠单抗、纳武利尤单抗, PD-L1抑制剂阿替利珠单抗、度伐利尤单抗等^[2]。随着对肿瘤免疫检查点治疗药物研究的不断深入,其带来的系列不良反应也相继被报道,相应药物的临床安全使用面临挑战^[3-4]。合理使用ICIs导致免疫耐受失衡累及正常组织时发生的不良反应,属于免疫相关不良事件(irAEs),可发生于全身各个器官,常表现为皮肤毒性(34%~45%)、胃肠毒性(>30%)、肝脏毒性(5%~10%)、神经毒性(3.8%~6.1%)、肺毒性(3%~5%)等,其中心肌炎(0.06%~3.8%)、肺炎、肝炎等不良反应常危及

患者生命^[5-10]。同时,2种ICIs联用或ICIs联合化学治疗(简称化疗)也会增加irAEs的发生率^[7,11]。在irAEs管理中,常使用免疫抑制剂抑制ICIs引起的局部或全身免疫细胞或系统异常激活。现查阅中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、PubMed及Embase数据库2016年1月至2020年12月收录的ICIs不良反应管理中免疫抑制剂的应用相关文献,总结各类型免疫抑制剂的作用机制及使用建议,为临床治疗irAEs时选择药物提供参考。

1 irAEs管理一般原则

irAEs管理中,通常根据中国临床肿瘤学会(CSCO)《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2019)》^[12]、14-16推荐等级(表1)将免疫治疗相关毒性分为5级:G1级,轻度毒性,无须住院,可继续使用ICIs治疗;G2级,中度毒性,无须住院,建议暂停使用ICIs治疗;G3级,重度毒性,需住院治疗,建议停用ICIs,此后基于患者的风险-获益比决定是否恢复治疗;G4级,危及生命的毒性,需

*基金项目:国家重点研发计划项目[2020YFC2008302]。

第一作者:金子妍,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)jin.ziyan@foxmail.com。

△通信作者:何治尧,男,博士研究生,副研究员,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhiyaohe@scu.edu.cn。

住院治疗,建议永久停用 ICLs;G5 级,与毒性相关的死亡。irAEs 管理很大程度上依赖于糖皮质激素的使用,临床根据毒性分级判断是否使用激素及其剂型与剂量。G1~G2 级一般选用口服糖皮质激素,G3~G4 级在激素使用无效的情况下可使用其他免疫抑制剂,包括英夫利西单抗、吗替麦考酚酯、他克莫司等。

表 1 CSCO 诊疗指南推荐等级

Tab.1 Grade rating system of CSCO diagnosis and treatment guidelines recommendations

推荐等级	标准
I 级推荐	普适性诊治措施,可及性好,肿瘤治疗价值相对稳定
II 级推荐	具有多中心随机对照研究提供的高级别证据,可及性差,价格昂贵或效价比低;包括部分肿瘤治疗获益明显但价格昂贵的药物
III 级推荐	缺乏强有力的循证证据,但专家具有一致共识
不推荐	证据充分证明不能使患者获益,甚至有害的药物

2 irAEs 治疗相关免疫抑制剂

2.1 化学制剂

2.1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是 irAEs 管理中最常用的免疫抑制剂,其免疫抑制作用的机制主要包括:诱导白细胞介素 10 (IL-10) 等抗炎因子合成;抑制树突状细胞成熟及抗原提呈功能;抑制促炎因子合成;抑制单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞向炎症部位募集;诱导炎性细胞凋亡^[13]。

冲击治疗多首选甲基泼尼松龙,长期维持治疗时首选泼尼松。皮肤毒性是 ICLs 最常见的免疫相关不良事件,包括皮疹、瘙痒、白癜风等,建议局部短期使用强效糖皮质激素^{[12][16,21]}。G1 级瘙痒、斑丘疹或皮疹可局部外用中等强度激素,G1 级大疱性皮炎及 G2~G3 级瘙痒、

斑丘疹或皮疹建议局部外用强效激素(I 级推荐)。ICLs 导致的心脏毒性虽发生率较低,但致死率很高(39.7%~50%),对于 G3~G4 级的患者均建议永久停用 ICLs 治疗,尽早给予甲基泼尼松龙 1 g/d 冲击治疗,持续 3~5 d,至心功能恢复后 4~6 周内逐渐减量(I 级推荐)^{[12][73-74, [14-16]}。而原发性肾上腺功能减退者,建议首先给予皮质类固醇,以避免肾上腺危象,并根据症状给予类固醇替代治疗,如氢化可的松上午 20 mg、下午 10 mg,或给予泼尼松初始剂量 7.5 mg 或 10 mg、每日 1 次,联合氟氢可的松 0.1 mg,隔日 1 次(I 级推荐)。非甾体抗炎药无效的 G1 级类风湿关节炎,可考虑给予 10~20 mg/d 泼尼松,维持治疗 2~4 周;G2 级建议给予 4~6 周 0.5 mg/(kg·d)泼尼松(I 级推荐)。G2~G3 级格林-巴利综合征患者可试验性给予 2~4 mg/(kg·d)甲基泼尼松龙(II 级推荐)。其他毒性管理常用剂量见表 2。药效方面,25 mg 可的松=20 mg 氢化可的松=5 mg 泼尼松=4 mg 甲基泼尼松龙=0.75 mg 地塞米松=0.6 mg 倍他米松。

2.1.2 抗增殖与抗代谢药物

环磷酰胺(CTX):为细胞周期非特异性烷化剂,主要作用于 S 期,可抑制 DNA 的合成,从而抑制核酸合成^{[17][496]}。CTX 发挥免疫抑制作用的机制为:减少 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞绝对数量;选择性抑制 B 淋巴细胞功能,降低免疫球蛋白水平;抑制淋巴细胞对特异性抗原刺激后的母细胞转化;抑制对新抗原的抗体反应,对体液免疫的抑制作用较强^[18]。可用于 G3~G4 级再生障碍性贫血;G2~G4 级获得性血友病;激素冲击治疗 1 周后仍超过 G2 级的肾脏毒性,可加用 CTX(I 级推荐)。

表 2 糖皮质激素推荐剂量(I 级推荐)

Tab.2 Recommended doses of glucocorticoids (Level I recommendation)

糖皮质激素用药建议	毒性管理
泼尼松 0.5~1 mg/(kg·d)	皮肤毒性,如 G2 级大疱性皮炎,G2~G3 级瘙痒、斑丘疹/皮疹[G3 级斑丘疹/皮疹治疗无效者,可增至 2 mg/(kg·d)];G2 级肝脏毒性(口服治疗至少 4 周);骨髓肌毒性,如 G2 级肌炎或肌痛;神经毒性,如 G1 级无菌性脑膜炎;血液毒性,如 G2 级自身免疫性溶血性贫血,G1 级获得性血友病,G2 级免疫性血小板减少症(口服治疗 2~4 周,在 4~6 周内逐渐减量);G2 级肾脏毒性
泼尼松 1 mg/(kg·d)	胃肠毒性,如 G2 级腹泻/结肠炎[口服治疗 48~72 h 无改善者,可增至 2 mg/(kg·d)];类风湿毒性,如 G3 级类风湿关节炎(治疗 4~6 周);血液毒性,如 G2~G4 级获得性血友病
泼尼松 1~2 mg/(kg·d)	皮肤毒性,如 G3~G4 级大疱性皮炎;内分泌毒性,如垂体炎;神经毒性,如 G2 级重症肌无力[口服 1~1.5 mg/(kg·d)];血液毒性,如 G3~G4 级自身免疫性溶血性贫血,G2~G4 级免疫性血小板减少症(口服治疗);G3~G4 级肾脏毒性
甲基泼尼松龙 0.5~1 mg/(kg·d)	皮肤毒性,如 G2 级大疱性皮炎,G2~G3 级瘙痒
甲基泼尼松龙 1 mg/(kg·d)	骨髓肌毒性,如 G3 级肌炎或肌痛;神经毒性,如 G2~G4 级无菌性脑膜炎
甲基泼尼松龙 1~2 mg/(kg·d)	皮肤毒性,G3~G4 级大疱性皮炎;内分泌毒性,垂体炎;G3~G4 级肝脏毒性(静脉滴注治疗至 G2 后,改等效泼尼松口服治疗 4 周);肺毒性,如 G2 级肺炎(静脉滴注治疗 48~72 h 症状改善者,在 4~6 周内按每周 5~10 mg 逐步减量);神经毒性,如 G1~G4 级脑炎(严重者 1 g/d,连续 3~5 d),G3~G4 级重症肌无力;G3~G4 级肾脏毒性
甲基泼尼松龙 2 mg/(kg·d)	胃肠毒性,如 G3~G4 级腹泻/结肠炎(静脉滴注治疗);肺毒性,如 G3~G4 级肺炎(静脉滴注治疗 48 h 症状改善者,在 4~6 周内逐步减量);神经毒性,如 G1~G4 级横断性脊髓炎(严重者 1 g/d,连续 3~5 d)

硫唑嘌呤(AZA):为嘌呤类抗代谢剂,通过干扰嘌呤代谢的所有环节,抑制嘌呤核苷酸合成,进而抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞及自然杀伤(NK)细胞的增殖。AZA可同时抑制细胞免疫反应和体液免疫反应,但T淋巴细胞对该药更敏感^{[17]289}。激素冲击治疗1周后肾脏毒性仍超过G2级的患者,可加用AZA(Ⅰ级推荐)。

吗替麦考酚酯(MMF):为霉酚酸(MPA)的2-乙基酯类衍生物,口服后在体内水解为活性代谢物MPA而发挥免疫抑制作用。MPA可高效、选择性、非竞争性、可逆性地抑制鸟嘌呤核苷酸的合成限速酶次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,导致鸟嘌呤核苷酸耗竭,进而阻断DNA的合成^{[17]288}。MMF能抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞在有丝分裂原和同种异体抗原刺激下所引起的增殖,抑制B淋巴细胞生成抗体;同时,可抑制与内皮细胞黏附有关的淋巴细胞和单核细胞表面黏附分子的糖基化,从而阻断淋巴细胞和单核细胞向排斥反应和炎症部位的迁移^[19]。MMF可用于激素治疗无效或恶化的G4级自身免疫性溶血性贫血;激素治疗48h后症状无明显改善的G3~G4级肺炎,建议给药剂量1g,每日2次;激素治疗3d后肝肾功能无好转的G3~G4级肝脏毒性管理,建议给药剂量500~1000mg,每日2次(Ⅰ级推荐)。

来氟米特(LEF):为人工合成的异噻唑类衍生物,通过抑制嘧啶从头合成途径的限速酶二氢乳酸脱氢酶,影响淋巴细胞的嘧啶合成,使T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖停止在G₁/S交界处或S期,从而抑制淋巴细胞介导的细胞免疫应答、体液免疫应答^{[17]289, [20]}。激素治疗2周症状无改善的G3级类风湿关节炎,可考虑给予LEF、甲氨蝶呤或柳氮磺胺嘧啶等(Ⅰ级推荐)。

2.1.3 钙调磷酸酶抑制剂

环孢素(CsA):通过选择性抑制T淋巴细胞活化而发挥免疫抑制作用,主要机制包括抑制淋巴细胞在抗原或分裂原刺激下的分化、增殖,阻断淋巴细胞生长周期,使其停滞在G₀期或G₁期,抑制细胞毒作用;抑制IL-2、 γ 干扰素(IFN- γ)分泌,从而抑制T淋巴细胞增殖;抑制T淋巴细胞信号转导过程,减弱白细胞介素1(IL-1)蛋白和抗凋亡蛋白的表达;选择性作用于B淋巴细胞^{[11], [17]287}。G2~G4级再生障碍性贫血,建议联用抗胸腺细胞球蛋白(ATG);还可治疗激素治疗无效或恶化的G4级自身免疫性溶血性贫血;或用于替代治疗后继续恶化的G3~G4级获得性血友病的毒性管理(Ⅰ级推荐)。

他克莫司(FK506):对T淋巴细胞的抑制作用比CsA强10~100倍,可与T淋巴细胞胞质内的FK506结合蛋白12(FKBP12)结合,形成的复合物可抑制钙调磷酸酶活性,抑制Ca²⁺内流,阻止T细胞核因子去磷酸

化、淋巴因子基因转录,影响IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CD₂₅等多种细胞因子的表达,从而抑制T淋巴细胞的生成;同时,FK506作用于细胞G₀期,可抑制不同刺激所致淋巴细胞增殖^{[11], [17]288}。糖皮质激素治疗后换用MMF疗效仍欠佳的G3~G4级肝脏毒性患者,可加用FK506(Ⅱ级推荐)。

2.2 生物制剂

2.2.1 多克隆抗体

多克隆抗体是作用于T淋巴细胞的选择性免疫抑制剂,通过与淋巴细胞结合,在补体协助下对后者产生细胞溶解作用,致使T淋巴细胞耗竭^[1]。临床常用多克隆抗体包括ATG和抗人T细胞免疫球蛋白。

ATG主要包括猪抗人T细胞免疫球蛋白、兔抗人T细胞免疫球蛋白等。G2~G3级再生障碍性贫血,建议联合使用环孢素(Ⅰ级推荐);对甲泼尼龙冲击治疗24h无改善的G4级心脏毒性的管理,可考虑加用ATG(Ⅱ级推荐)。也有采用ATG治疗经MMF治疗无效的暴发性肝炎的报道^[6]。

人免疫球蛋白含有正常人表达的各种抗体,可抑制与疾病相关的病理性自身抗体,并能中和超抗原,抑制相关免疫反应,常用于血液系统、神经系统、骨骼肌等毒性的管理。ICIs导致的神经系统irAEs中,发生G2~G4级格林巴利综合征的患者,建议永久停用ICIs,并连续5d给予免疫球蛋白0.4g/(kg·d)(Ⅰ级推荐);G2~G4级格林-巴利综合征(Ⅱ级推荐)及症状严重或出现寡克隆带的G3~G4级脑炎(Ⅰ级推荐),建议考虑激素联合免疫球蛋白冲击治疗;激素治疗无效的G3~G4级肺炎、G4级自身免疫性溶血性贫血(Ⅰ级推荐),或G1~G4级横断性脊髓炎、G3级肌炎/肌痛(Ⅱ级推荐),可考虑给予静脉免疫球蛋白治疗。

2.2.2 单克隆抗体

单克隆抗体是由单一B淋巴细胞克隆产生的高度均一,且仅针对某一特定抗原表位的具有高度特异性的抗体。作用于B淋巴细胞的利妥昔单抗,作用于T淋巴细胞的维得利珠单抗、达利珠单抗、注射用抗人T细胞CD₃鼠单抗,以及其他靶点的奥马珠单抗、托珠单抗和TNF- α 抑制剂英夫利西单抗等,已陆续在国内上市。

利妥昔单抗:为重组人-鼠嵌合抗CD₂₀单克隆抗体,特异性结合前B淋巴细胞和成熟B淋巴细胞表面的跨膜抗原CD₂₀,通过启动细胞及补体介导的细胞毒作用,促使B淋巴细胞凋亡^{[17]280},缓解抗体介导的免疫反应。利妥昔单抗输注后2~4周内,外周血B淋巴细胞计数会降至不可测出的水平,并可维持低水平6~12个月。G2~G4级获得性血友病患者,建议给予激素联合利妥昔单抗1~2mg/(kg·d)(Ⅰ级推荐);用于激素冲击

后,病情进展的 G4 级自身免疫性溶血性贫血、G3 ~ G4 级脑炎(Ⅰ级推荐);用于 G3 ~ G4 级免疫性血小板减少症的管理(Ⅱ级推荐)。也有文献报道可使用利妥昔单抗治疗大疱性皮炎^[21]。利妥昔单抗单药治疗与糖皮质激素联合环磷酰胺的初始治疗相比,患者获益可能更佳。

英夫利西单抗:为人-鼠嵌合抗 TNF- α 的单克隆抗体,通过拮抗可溶性及膜结合形式 TNF- α 活性,对免疫细胞产生直接细胞毒性并诱导 T 细胞凋亡^[17]^[28]。激素治疗 48 h 后,症状无明显改善的 G3 ~ G4 级肺炎患者,建议给予 5 mg/kg(Ⅰ级推荐);激素治疗 48 ~ 72 h 无效的 G2 ~ G4 级腹泻或结肠炎,可加用(Ⅰ级推荐);激素冲击治疗 24 h 无效的 G4 级心脏毒性,可加用(Ⅱ级推荐);治疗激素和抗炎治疗效果欠佳的顽固性或重度 G3 级类风湿关节炎(Ⅱ级推荐)。也有研究显示,与长期激素治疗比较,短期激素联合英夫利西单抗治疗消化道 irAEs 合并各种感染的风险较低^[22]。

托珠单抗:为免疫球蛋白 G₁(IgG1)亚型的重组人源化抗 IL-6 受体单克隆抗体,可特异性结合可溶性及膜结合的 IL-6 受体,阻断引发细胞因子风暴的关键炎性因子 IL-6 的信号传导,从而减少炎性反应对组织和器官的损伤^[23]。单臂研究结果显示,托珠单抗联合激素治疗严重不良反应的有效率超 80%^[24]。可用于激素和抗炎治疗效果不佳的顽固性或重度的 G3 级类风湿关节炎(Ⅱ级推荐)。

奥马珠单抗:为重组 DNA 来源的人源化单克隆抗体,通过与 IgE 结合,阻止 IgE 与嗜碱性粒细胞和肥大细胞上的高亲和力 IgE 受体结合,从而降低游离 IgE 水平、显著下调 IgE 受体在细胞上的表达^[25]。对于 γ -氨基丁酸激动剂难治性的 G3 级瘙痒,若血 IgE 水平升高,可考虑给予奥马珠单抗(Ⅰ级推荐)。

维得利珠单抗:为人源化单克隆抗体,通过与 $\alpha 4\beta 7$ 整合素特异性结合,阻断其与黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)相互作用,抑制记忆 T 淋巴细胞穿过内皮迁移至胃肠道的炎症组织。2020 年,国家药品监督管理局批准其用于对传统治疗或 TNF- α 抑制剂应答不充分、失应答或不耐受的中重度活动性溃疡性结肠炎和克罗恩病的成年患者^[26]。在 irAEs 中,主要用于对英夫利西单抗耐药的 G3 ~ G4 级胃肠毒性管理(Ⅰ级推荐)。

2.3 其他制剂

mTOR 抑制剂(西罗莫司、依维莫司)、鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体激动剂(芬戈莫德、西尼莫德)、抗疟疾药(羟氯喹)和中药制剂(雷公藤多苷、青藤碱、百令胶囊)等,均具有较强的免疫抑制作用。如 mTOR 抑制剂可通过结合 FKBP12,阻断转导和增殖信号通路,从而抑制 T 淋巴细胞增殖^[17]^[28]^[29];S1P 受体激动剂可与淋巴

细胞表面的 S1P 受体结合,改变淋巴细胞的迁移,减少自身反应性淋巴细胞再循环^[27],但目前暂未被普遍用于 irAEs 的管理。

3 结语

ICIs 通过解除肿瘤组织对免疫系统的抑制,增强淋巴细胞的活化及增殖,产生抗肿瘤免疫治疗作用;irAEs 可见于全身各器官。免疫抑制剂作用于免疫相关靶细胞或信号通路,可抑制异常激活的免疫系统,使 irAEs 处于可控水平,从而保障 ICIs 临床使用的安全性,提升肿瘤患者的生存质量。

参考文献

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 213-226.
- [2] 闫晨霞, 张 然, 王乃桐. 抗 PD-1/PD-L1 单抗的免疫相关不良反应[J]. 华西药学杂志, 2018, 33(3): 333-336.
- [3] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.
- [4] NEILAN TG, ROTHENBERG ML, AMIRI-KORDESTANI L, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action[J]. Oncologist, 2018, 23(8): 874-878.
- [5] HAANEN JBAG, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl 4): i119-i142.
- [6] 李小雪, 任 军, 王 鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关毒性管理研究综述[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(12): 27-31.
- [7] 李 玥, 王汉萍, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关消化系统不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 661-665.
- [8] CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature[J]. Eur J Cancer, 2017, 73: 1-8.
- [9] 王汉萍, 郭潇潇, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 621-626.
- [10] 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 627-632.
- [11] RAIKHELKAR J, URIEL N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(3): 303-306.
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [13] THOMUSCH O, WIESENER M, OPGENOORTH M, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10063): 3006-3016.