

特瑞普利单抗致多种免疫相关性不良事件1例[△]

冯振^{1,2*}, 张宇祯³, 谢诚^{1#}(1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006; 2. 徐州医科大学附属医院药学部, 江苏徐州 221006; 3. 苏州大学附属第一医院心血管内科, 江苏苏州 215006)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)01-0096-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.16



摘要 目的 探讨特瑞普利单抗所致多种免疫相关性不良事件(irAE)的临床特征和诊断、治疗、监护措施,为同类病例的临床管理提供参考依据。方法 回顾性分析1例膀胱癌术后接受特瑞普利单抗免疫治疗后出现多种irAE的病例,详细描述了该患者的病史、实验室检查、影像学检查、治疗过程及转归情况,并采用诺氏评估量表对irAE与特瑞普利单抗的关联性进行评估。结果 该例患者在接受特瑞普利单抗治疗后出现免疫相关性心肌炎、肝损伤和肌无力等irAE,经诺氏评估量表评估认为上述不良反应与特瑞普利单抗存在关联。经过大剂量糖皮质激素冲击治疗及免疫球蛋白免疫调节治疗后,患者的症状得到了有效缓解,各项生理指标均呈现好转趋势,各系统/器官损伤程度也得到显著改善。结论 特瑞普利单抗可能导致包括免疫相关性心肌炎、肝损伤和肌无力在内的多种irAE。早期识别irAE、及时诊断以及合理治疗对于改善患者预后至关重要。

关键词 特瑞普利单抗;免疫相关性不良事件;心肌炎;肝损伤;肌无力;药物不良反应

A case analysis of multiple immune-related adverse event induced by toripalimab

FENG Zhen^{1,2}, ZHANG Yuzhen³, XIE Cheng¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 3. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the clinical features, diagnosis, treatment and management measures of multiple immune-related adverse event (irAE) after toripalimab treatment, in order to provide reference for the clinical management of similar cases. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on a post-operative bladder cancer patient who developed various irAEs after toripalimab treatment. The patient's medical history, laboratory tests, imaging studies, treatment course and outcomes were detailed. The Naranjo scale was used to assess the relationship between the irAEs and toripalimab. **RESULTS** The patient developed irAEs after receiving toripalimab, such as immune-related myocarditis, liver dysfunction, and myasthenia. According to the Naranjo scale evaluation, it was assessed that these adverse events were related to the administration of toripalimab. After high-dose corticosteroid pulse therapy and immunoglobulin immunomodulation, the patient's symptoms were effectively relieved, with an improved trend in various physiological indicators and significant improvement in the degree of system/organ damage. **CONCLUSIONS** Toripalimab may lead to multiple irAEs, including immune-related myocarditis, liver injury, and myasthenia. Early recognition, timely diagnosis, and appropriate treatment of irAE are crucial for improving patient's prognosis.

KEYWORDS toripalimab; immune-related adverse event; myocarditis; liver injury; myasthenia; adverse drug reaction

肿瘤免疫治疗作为肿瘤治疗领域的新兴手段,近年来为癌症患者提供了新的治疗希望^[1]。其中,免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitor, ICI)发挥着至关重要的作用。程序性死亡受体1(programmed death-1,

PD-1)作为关键的免疫检查点之一,其抑制剂可通过阻断PD-1与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)结合,从而解除肿瘤对免疫细胞的抑制,促进抗肿瘤免疫反应。然而,随着ICI在临床上的广泛应用,该类物质导致的免疫相关性不良事件(immune-related adverse event, irAE)也逐渐受到关注^[2]。作为ICI的重要分支,PD-1抑制剂在临床上得到了广泛应用。特瑞普利单抗,作为我国首个自主研发的PD-1抑制剂,于2018年经国家药品监督管理局有条件批准上市,在既往标准治疗失败的局部进展或转移性黑色素瘤患者中显

[△]基金项目 “十二五”国家临床重点专科建设项目(No. 国卫办医函[2018]292号)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: zffeng20@fudan.edu.cn

通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: xiecheng_1999@163.com

示出了显著的治疗效果。国内外已有关于特瑞普利单抗可能引发心脏、内分泌系统及皮肤等多个系统/器官不良反应的相关报道^[3],但目前关于该药导致irAE的病例研究相对缺乏。本文对1例膀胱癌术后接受特瑞普利单抗治疗后出现多种irAE的病例进行报道,通过详细探讨irAE的临床表现、潜在发生机制及处理策略,以期为临床安全使用该药提供参考。

1 病例资料

患者,男,74岁,身高165 cm,体重68 kg,因“胸闷伴头晕乏力10 d”于2024年1月17日入住苏州大学附属第一医院(以下简称“我院”)心血管内科。

2023年9月25日,患者曾因“膀胱恶性肿瘤”于我院泌尿外科行“腹腔镜下膀胱根治切除术+机器人援助操作+输尿管-皮肤造口术”。2023年11月17日,患者首次接受化疗,方案为顺铂300 mg联合吉西他滨1.4 g。2023年12月15日,患者接受术后第2次治疗,方案更换为特瑞普利单抗240 mg,溶于0.9%氯化钠注射液100 mL后静脉滴注,输注时间持续60 min。2024年1月13日,患者拟行术后第3次治疗,入住我院泌尿外科,但入院前患者已出现头晕、乏力、视物不清、心慌心悸等症状,因此未再予以特瑞普利单抗治疗。

泌尿外科实验室检查结果示:肌酸激酶同工酶MB(creatinase kinase-MB, CK-MB)166.3 ng/mL,肌红蛋白(myoglobin, Myo)>3 000 ng/mL,高敏肌钙蛋白T(high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT)2 745 pg/mL,氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)2 033 pg/mL,丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)190.4 U/L,天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)127.8 U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)109.9 U/L,乙型肝炎表面抗原为0 IU/mL,丙型肝炎病毒免疫球蛋白G抗体0.08 S/CO。患者心电图示“窦性心律,窦性心动过速,电轴左偏,异常Q波,ST段改变”,经心血管内科专家会诊后考虑可能为“急性心肌梗死”,故转至心血管内科行进一步治疗。

患者既往有“高血压病”病史3年,自诉平素血压控制在130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)左右;自诉有“心绞痛”病史,口服丹参片后症状可缓解,近20年无发作;否认“糖尿病”“慢性肾脏病”等病史;无药物、食物过敏史;否认吸烟、饮酒史。患者查体示:体温36.5℃,脉搏112次/min,呼吸16次/min,血压164/102 mmHg;两肺呼吸音粗,双肺底可闻及散在细湿啰音;心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;双下肢无明显水肿。临床诊断为:急性前壁心肌梗死、肝功能不全、膀胱恶性肿瘤(术后)、高血压病。

患者转入心血管内科后予阿司匹林(100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d)双抗血小板,多烯磷脂酰胆碱(456 mg, tid)保肝及沙库巴曲缬沙坦(50 mg, bid)、美托洛尔(23.75 mg/d)、达格列净(10 mg/d)、螺内酯(20 mg/d)抑制心肌重构等治疗。辅助检查结果示:白细胞计数 $15.46 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞(neutrophil, NE)计数 $13.48 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NE% 87.2%,血红蛋白128 g/L,红细胞计数 $5.09 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板计数 $482 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,C反应蛋白89.78 mg/L,ALT 167.2 U/L,AST 196.2 U/L,CK-MB 104.8 ng/mL,Myo>3 000 ng/mL,hs-cTnT 2 856 pg/mL,NT-proBNP 2 980 pg/mL,EB病毒核酸定量测定 $<1 \times 10^2 \text{ IU/mL}$,人巨细胞病毒核酸定量测定 $<1 \times 10^2 \text{ IU/mL}$,抗核抗体阴性。2024年1月19日对患者行冠状动脉造影术未见明显斑块及狭窄,排除了患者存在冠心病及心肌梗死的可能性。患者术后复查心电图示“窦性心律,三度房室传导阻滞,室性逸搏,室性早搏”,心脏彩超示“左室壁活动不协调,室间隔稍增厚,少量心包积液,左室射血分数50%”。查看患者既往住院资料发现,2023年12月3日时患者的ALT和AST分别为20.6、29.8 U/L,结合患者后续出现的头晕、乏力、视物不清、胸闷、心慌心悸等症状,怀疑可能为特瑞普利单抗引起的免疫相关性心肌炎和肝损伤,故停用抗血小板药物,予甲泼尼龙480 mg/d冲击治疗5 d,联合丙种球蛋白10 g/d静脉滴注,同时置入临时起搏器。2024年1月22日患者复查示:CK-MB 60.32 ng/mL,Myo 1 493 ng/mL,hs-cTnT 1 095 pg/mL,心电图示“窦性心律”,予拆除临时起搏器。1月23日患者出现双眼睑下垂、言语欠清、吞咽困难,考虑亦有可能是特瑞普利单抗引起的肌无力,遂继续予甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗。1月24日患者胸闷胸痛症状明显缓解,复查ALT 44.8 U/L,AST 139.5 U/L,遂将甲泼尼龙减量至240 mg/d,并维持该剂量治疗4 d,同时将丙种球蛋白加量至20 g/d。1月28日患者胸闷胸痛症状基本消失,进食哽噎症状有所改善,遂将甲泼尼龙进一步减量至120 mg/d,继续治疗4 d。因患者家属要求至外院进一步治疗,患者于当日出院。出院时,临床医生建议应缓慢减少激素用量,并持续监测肝功能、心功能等关键指标;待相关指标稳定下降后,可考虑转换为口服激素进行维持治疗;待所有指标恢复到基线水平后,仍需继续激素治疗2~4周。

2 分析与讨论

2.1 特瑞普利单抗致irAE的关联性评价

该例患者出现的免疫相关性心肌炎、肝损伤和肌无力症状,均考虑与使用特瑞普利单抗有关。采用诺氏评估量表对其关联性进行评估^[4],心肌炎、肝损伤和肌无力

这3项不良反应的评分均为7分,提示这些不良反应“很可能”与特瑞普利单抗存在关联。

2.1.1 特瑞普利单抗所致免疫相关性心肌炎

患者在接受特瑞普利单抗治疗后的第26天出现胸闷、心悸等症状,并伴有心肌损伤标志物升高和心电图异常。临床医生在排除心肌梗死、病毒性心肌炎以及其他类型心肌炎的可能性后,结合患者的免疫治疗用药史以及既往报道的免疫相关性心肌炎发生的中位时间^[5],考虑为特瑞普利单抗所致的免疫相关性心肌炎。吉西他滨和顺铂也具有一定的心脏毒性,但吉西他滨导致的心脏疾病多为心律失常、心肌梗死或心力衰竭^[6],顺铂则少见心律失常、心肌缺血等^[7]。无论是吉西他滨还是顺铂,目前均未见其导致三度房室传导阻滞的病例报道。此外,吉西他滨和顺铂所致心脏毒性,其发作时间多集中在药物输注后的数小时或数天之内^[7-8],较少表现为迟发性。鉴于该例患者的症状与这2种药物心脏毒性反应的典型表现及时间特征不符,因此排除吉西他滨和顺铂作为该例免疫相关性心肌炎的直接原因。

2.1.2 特瑞普利单抗所致免疫相关性肝损伤

该例患者排除了病毒性肝炎、酒精性肝炎和自身免疫性肝炎等常见肝损伤病因,考虑肝损伤可能与治疗用药相关。尽管患者长期使用丹参片,但在该药治疗期间未出现过不良反应且在首次化疗前已停用,故排除丹参片所致肝损伤。吉西他滨虽可能导致转氨酶和ALP水平升高,但患者在使用该药直至第2次化疗前肝功能指标均正常,故吉西他滨导致肝损伤的可能性被排除。该例患者在特瑞普利单抗治疗后第29天出现肝功能指标异常升高,与文献报道的肝损伤发生时间相吻合^[9]。在排除其他潜在病因和合并用药的影响后,考虑特瑞普利单抗引起免疫相关性肝损伤的可能性较大。此外,根据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》推荐^[10],本研究采用药物性肝损伤因果关系评估量表评估特瑞普利单抗与药物性肝损伤的因果关系,结果为5分,提示“可能”;计算R值 $[(ALT/ALT\text{正常范围上限})/(ALP/ALP\text{正常范围上限})]$ 为4.75,故判断为混合型药源性肝损伤。

2.1.3 特瑞普利单抗所致免疫相关性神经系统不良事件

该例患者在住院期间出现眼睑下垂、吞咽困难等症状,排除了既往肌无力疾病史和家族史,以及代谢性肌病、毒物诱导的肌无力综合征等可能。吉西他滨和顺铂虽可能导致神经毒性,但吉西他滨多表现为头痛、失眠,顺铂则多导致周围神经损伤,表现为运动失调、肌痛、上下肢感觉异常。特瑞普利单抗引起的神经毒性多为肌

无力,因此怀疑患者肌无力症状是由特瑞普利单抗引起的。

2.2 特瑞普利单抗致irAE的机制及临床表现

ICI引发的多系统irAE的具体发病机制尚待深入探究。作为ICI的重要成员,PD-1抑制剂通过特异性阻断免疫抑制分子来激活T淋巴细胞,从而发挥抗肿瘤作用。然而,由于正常组织细胞与肿瘤细胞存在类似的抗原表达,ICI在抑制肿瘤细胞的同时,也可能对正常细胞造成损伤,从而诱发irAE。

特瑞普利单抗可以使T细胞保持活性,这也可能导致心肌细胞被活化的T细胞靶向作用,从而诱发免疫相关性心肌炎。根据Mahmood等^[11]的研究,在964例接受ICI治疗的患者中,心肌炎的发生率为1.14%。心肌炎的临床表现多样,包括非典型性胸痛、心源性休克等。重症心肌炎一旦发生,病死率高达46%^[6],因此对其早期识别和处理至关重要。大多数ICI所致免疫相关性心肌炎患者表现出异常的心电图,包括非特异性ST段和T波异常、传导异常以及心律失常^[12]。研究显示,从免疫治疗开始到严重心肌炎发作的中位时间为27 d,76%的患者在用药6周内出现症状,最短诱导时间为5 d,最长可达155 d^[13]。基于真实世界数据的PD-1/PD-L1抑制剂风险分析指出,心肌炎多发生于治疗早期,且在65岁以上男性中多见^[14]。因此,对于合并心血管疾病的患者以及联用其他具有心脏毒性抗肿瘤药的患者,需早期监测以降低心脏毒性的发生率。

免疫相关性心肌炎可单独发生,也可能伴随其他irAE,如肝损伤和神经毒性。本例患者所经历的irAE发生情况,与王怡诺等^[9]报道的1例晚期肺腺癌患者在使用特瑞普利单抗治疗后并发多种irAE的案例颇为相似。特瑞普利单抗介导的免疫相关性肝损伤的发病机制目前尚不明确,笔者推测可能与PD-1/PD-L1信号通路的阻断激活了免疫相关T细胞,使肝脏易受细胞毒性T淋巴细胞的攻击有关。使用PD-1/PD-L1抑制剂的患者中,约5%会发生药物性肝损伤,这种损伤通常在给药后1~3个月内出现^[2],主要表现为ALT和AST升高。此外,神经系统发生的irAE可累及多个系统/器官,包括脑炎和肌无力等,但其相关机制尚不清楚。有研究指出,特瑞普利单抗引起的irAE可能与患者的基因突变及PD-L1高表达相关^[9]。由于病例报道有限,且机制尚不完全清楚,目前无法确定这些不良反应的确切危险因素。因此,进一步的研究和临床观察对于优化特瑞普利单抗的使用和降低其不良反应发生风险至关重要。

2.3 特瑞普利单抗致irAE的处理与转归

临床处理ICI相关的毒性反应遵循分级管理原则。《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》将毒性分为G1~G5共5个级别,其中G1~G2级毒性一般选择口服激素进行处理^[15]。免疫相关性心肌炎病死率高、病情凶险,早期及时诊断、合理使用激素冲击治疗是关键。对于累及心脏等重要系统/器官的毒性,首选大剂量静脉用激素^[16]。同时,激素减量应缓慢进行,以防止毒性复发。在激素无效的情况下,可以考虑使用其他免疫抑制剂治疗,包括肿瘤坏死因子 α 抑制剂、麦考酚酯、他克莫司及生物性免疫制剂(如抗胸腺细胞球蛋白)等^[17-18]。免疫相关性心肌炎患者在发病2~4周内症状会消退,但有约25%的患者会发展为持续性心脏功能障碍,而12%~25%的患者可能会出现病情严重恶化甚至死亡^[19]。因此,对于诊断为免疫相关性心肌炎的患者,有必要进行长期随访,定期监测患者的心电图和心肌酶谱等指标,以便及时评估病情和调整治疗方案。在ICI相关的肝损伤管理方面,由于肝损伤的预后相对较好,故治疗以口服激素为主^[15]。当疗效不佳时,可考虑加用其他免疫抑制剂。同样地,对于肌无力、脑炎等神经毒性的治疗,激素治疗也是首选^[15]。对于发生G2级及以上神经毒性的患者,应暂停使用ICI,并给予糖皮质激素作为一线治疗方案。若激素治疗效果不佳可考虑其他疗法,包括血浆置换、使用免疫球蛋白和其他免疫抑制剂等^[20]。鉴于该例患者发生的免疫相关性心肌炎、肝损伤和肌无力分级均为G2级,故立即静脉给予糖皮质激素480 mg/d冲击治疗5 d并联合免疫球蛋白进行免疫调节治疗,随后缓慢减少激素剂量直至患者出院。经过治疗后,患者的心肌炎症状逐渐改善,房室传导功能逐渐恢复,心肌酶谱指标也趋于正常。然而,肌无力的症状恢复较慢,患者直至出院时仍存在吞咽困难和眼睑下垂的症状。

2.4 特瑞普利单抗致irAE的监护建议

对于特瑞普利单抗所致的irAE,早期预防、全程监测及随访至关重要。治疗前,临床医生应评估患者irAE的易感性,并实施相关检查,以便准确评估和判断不良反应,具体包括了解患者家族病史、身体状况、自身免疫疾病状况,以及基线实验室检查与影像学检查的综合评估结果^[20]。治疗过程中,需遵循药品说明书推荐的用量,并定期监测患者肝肾功能、电解质、心肌酶谱及心电图等指标,以便及时发现并处理潜在irAE。一旦发生irAE,应准确诊断并评估其严重程度,实施分层管理。特别注意的是,心脏毒性虽为罕见irAE,但严重时可危及生命。心肌炎患者应立即停用PD-1/PD-L1抑制剂,

并尽早接受大剂量激素冲击治疗,随后缓慢减量直至相关指标稳定下降,之后可改用口服激素维持治疗^[15]。建议患者出院后继续监测心肌损伤生物标志物、电解质及肝肾功能,直至这些指标恢复至基线水平。对于发生严重irAE的患者,再次进行免疫治疗时需格外谨慎,并应密切随访以监测相关系统/器官irAE的复发^[21]。

3 结语

特瑞普利单抗可同时导致多种irAE的发生,包括免疫相关性心肌炎、肝损伤和肌无力,早期识别和及时处理至关重要。本文基于1例接受特瑞普利单抗治疗后出现多种irAE患者的完整诊疗过程,系统地探讨了相关不良反应的发生机制以及相应的管理措施,可为临床安全用药、优化风险管理策略提供参考。

参考文献

- [1] RATAJCZAK K, GRELL H, OLEJNIK P, et al. Current progress, strategy, and prospects of PD-1/PD-L1 immune checkpoint biosensing platforms for cancer diagnostics, therapy monitoring, and drug screening[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 240: 115644.
- [2] 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*, 2016, 27(7): 1362.
- [3] 杨学斌,刘媛媛,王新,等. 特瑞普利单抗相关不良反应文献分析[J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 707-712.
YANG X B, LIU Y Y, WANG X, et al. Literature analysis of adverse drug reactions induced by toripalimab[J]. *Cent South Pharm*, 2022, 20(3): 707-712.
- [4] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] 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.
- [6] HILMI M, EDERHY S, WAINTRAUB X, et al. Cardiotoxicity associated with gemcitabine: literature review and a pharmacovigilance study[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(10): 325.
- [7] OUN R, MOUSSA Y E, WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(19): 6645-6653.
- [8] 唐雨琦,关旭敏,方凤奇,等. 吉西他滨引起心脏毒性的研究现状[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(9): 895-899.
TANG Y Q, GUAN X M, FANG F Q, et al. Cardiotoxicity induced by gemcitabine[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2020, 41(9): 895-899.
- [9] 王怡诺,丁震宇,赵庆春,等. 1例特瑞普利单抗治疗后

- 同时发生多种免疫相关不良事件患者的药学监护[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(3): 233-236.
- WANG Y N, DING Z Y, ZHAO Q C, et al. Pharmaceutical monitoring of a patient with multiple immune-related adverse events after treatment with triprilizumab[J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2023, 26(3): 233-236.
- [10] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南: 2023年版[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431.
- MA S W, LIU C H, LIU X Y, et al. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury: 2023 version[J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(7): 397-431.
- [11] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [12] ESCUDIER M, CAUTELA J, MALISSEN N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. Circulation, 2017, 136(21): 2085-2087.
- [13] 徐伟仙, 李海燕. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(17): 2095-2099.
- XU W X, LI H Y. Research progress of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(17): 2095-2099.
- [14] 尹岳松, 吴玉佩, 李阳, 等. 基于FAERS数据库的PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎风险分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 76-80.
- YIN Y S, WU Y P, LI Y, et al. Analysis on the risk of myocarditis caused by PD-1/PD-L1 inhibitors based on FDA adverse event reporting system[J]. Clin Med J, 2023, 21(11): 76-80.
- [15] 赵静, 苏春霞. 《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读: 对比NCCN免疫治疗相关毒性管理指南[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 11-15.
- ZHAO J, SU C X. Interpretation of the *Toxicity Management Guidelines for CSCO Immune Checkpoint Inhibitors*: comparison with NCCN immunotherapy related toxicity management guidelines[J]. J Pract Oncol, 2020, 35(1): 11-15.
- [16] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 559-574.
- [17] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.
- [18] BRAHMER J R, LACCHETTI C, THOMPSON J A. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 247-249.
- [19] VARRICCHI G, MARONE G, MERCURIO V, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity: an emerging issue[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(11): 1327-1339.
- [20] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关神经不良反应诊治中国专家共识: 2022版[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 935-941.
- China Anti-Cancer Association Cancer Support Therapy Professional Committee, China Anti-Cancer Association Clinical Chemotherapy Committee. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of neurologic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: 2022 edition[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(9): 935-941.
- [21] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识: 2020版[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1027-1038.
- Society of Integrative Cardio-Oncology China Anti-Cancer Association, the Cardio-Oncology Group of the Chinese Society of Cardiovascular Diseases of Chinese Medical Association, Chinese College of Cardiovascular Physicians Specialized Committee on Cardio-Oncology Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese expert consensus on the surveillance and management of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: 2020 version[J]. Chin J Clin Oncol, 2020, 47(20): 1027-1038.

(收稿日期: 2024-06-26 修回日期: 2024-12-20)

(编辑: 胡晓霖)