中图分类号：R95；R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)13－0129－08
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.13.028

替雷利珠单抗致药品不良反应病例文献分析

解宝仙，王　璐，高玉香△

（山东省烟台芝罘医院，山东 烟台　264000）

摘要：目的　促进替雷利珠单抗的临床安全用药。**方法**　检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science等数据库中自建库起至2023年12月有关替雷利珠单抗致药品不良反应（ADR）的个案报道，统计、分析患者的性别、年龄、临床诊断、用药情况和ADR的发生时间、累及系统/器官、处理与转归等。其中，参照世界卫生组织（WHO）《药品不良反应术语集》中ADR累及系统/器官的代码进行检索与分类；并参考国家药品监督管理局药品评价中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》，依据不良反应/不良事件分析五条原则评价ADR的关联性。**结果**　共纳入替雷利珠单抗致ADR的个案报道57篇，涉及患者60例。其中，男女性别比为3.62∶1；年龄26～88岁，平均（64.87±11.41）岁；ADR多在2个用药周期内出现（53.33%）；累及多个系统/器官，以皮肤及其附件损害最常见（35.00%），其次为呼吸系统损害（13.33%）；深静脉血栓形成伴肺栓塞、输尿管炎、膀胱炎、系统性红斑狼疮等ADR在替雷利珠单抗药品说明书中未提及，属新的ADR；58例经停药和对症治疗后好转，1例死亡，1例未提及转归情况；ADR的关联性评价中，58例为可能，1例为很可能，1例为肯定。**结论**　替雷利珠单抗所致ADR涉及不同年龄段、不同系统/器官，要注重用药安全性监测，对其ADR加强防范，并及时处置。

关键词：替雷利珠单抗；免疫检查点抑制剂；药品不良反应；文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Tislelizumab

XIE Baoxian, WANG Lu, GAO Yuxiang

(Yantai Zhifu Hospital, Yantai, Shandong, China　264000)

Abstract: Objective　To promote the safe clinical use of tislelizumab. **Methods**　Case reports of adverse drug reactions (ADRs) induced by tislelizumab in the CNKI, WanFang, VIP, PubMed, Embase, Web of Science were searched from the inception of databases to December 2023, and the patients' gender, age, clinical diagnosis, medication use, occurrence time of ADRs, involved systems / organs, treatment and outcomes were analyzed. ADRs were searched and classified based on the codes of ADR involving systems / organs in the *Terminology of Adverse Drug Reactions* released by World Health Organization (WHO). The correlation of ADRs was evaluated based on the five principles of adverse reaction / adverse event analysis in the *Handbook for Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring* released by the Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration. **Results**　A total of 57 ADRs reports induced by tislelizumab were included, involving 60 patients. Among them, the male - to - female ratio was 3.62∶1; the age ranged from 26 to 88 years old, with an average of (64.87 ± 11.41) years old; ADRs often occurred within two medication cycles (53.33%); multiple systems / organs were involved, with skin and its appendages being the most common (35.00%), followed by the respiratory system damage (13.33%); deep vein thrombosis accompanied by pulmonary embolism, ureteritis, cystitis, systemic lupus erythematosus and other ADRs were not mentioned in the package insert of tislelizumab and belonged to new ADRs; a total of 58 cases improved after discontinuation of medication and symptomatic treatment, one case died, and one case did not mention the outcome. In the association evaluation of ADRs, fifty - eight cases were considered possible, one case was considered likely, and one case was considered positive. **Conclusion**　ADRs induced by tislelizumab involve different age groups and different systems / organs. It is important to pay attention to medication safety monitoring, strengthen the prevention of ADRs, and ensure timely management.

Key words: tislelizumab; immune checkpoint inhibitors; adverse drug reactions; literature analysis

免疫检查点抑制剂（ICIs）替雷利珠单抗是由国家药品监督管理局（NMPA）批准用于肿瘤免疫治疗的新型人源化免疫球蛋白G_4（IgG_4）程序性死亡受体1（PD－1）抑制剂，通过阻断PD－1通路，恢复T细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。该单抗具有区别于其他PD－1单抗的特有结合表位，其设计与众不同，经过Fc段结构优化，可有效避免抗体依赖细胞介导的细胞吞噬作用，减少T细胞损耗，使药物的抗肿瘤活性更强[1]。自2019年被批准用于治疗至少经过二线系统化学治疗（简称化疗）的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤，至今在我国

第一作者：解宝仙，男，硕士研究生，主管药师，研究方向为抗肿瘤药物临床药学，（电子信箱）baoxianxie@yeah.net。
△**通信作者：**高玉香，女，大学本科，主任药师，研究方向为医院药学，（电子信箱）zfyyyjk@163.com。

已获批12项适应证，包括非小细胞肺癌、食管鳞癌等。因该药上市时间不足5年，免疫相关不良事件（irAEs）时有发生，药品不良反应（ADR）尚未被完全了解，临床使用还存在一定安全隐患。本研究中通过收集国内外数据库中对其ADR的个案报道，分析其ADR的临床表现及特点，以促进临床安全用药。现报道如下。

1 资料与方法

通过计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science等数据库中有关替雷利珠单抗致ADR的个案报道，检索时限为自建库起至2023年12月。中文检索词为“替雷利珠单抗”“不良反应”等，英文检索词为“tislelizumab”“adverse”等。剔除不相关文献，获得相应文献。提取检索及筛选获得文献的病例信息，并进行回顾性分析。采用Excel 2016软件对病例信息进行统计与分析，包括患者的性别、年龄、临床诊断、用药情况和ADR的发生时间、累及系统/器官、处理与转归等。参照世界卫生组织（WHO）《药品不良反应术语集》中ADR累及系统/器官的代码进行检索与分类；并参考NMPA药品评价中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》，依据不良反应/不良事件分析五条原则评价ADR的关联性。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

筛选获得符合条件的文献57篇[2-58]，涉及患者60例。其中，男47例，女13例；年龄26～88岁，平均（64.87±11.41）岁，60岁及以上43例（71.67%），60岁以下17例（28.33%）。详见表1。

2.2 所患疾病分布

60例患者中，肺癌33例，胃癌4例，食管鳞癌、肝癌、膀胱尿路上皮癌各3例，输尿管尿路上皮癌、淋巴瘤、宫颈癌、结直肠癌、肾癌各2例，胆囊癌、腋下淋巴结转移性肉瘤样癌、头皮鳞癌、胸腺癌各1例。

2.3 用法用量与联合用药

60例患者中，替雷利珠单抗用法用量均为静脉滴注，每3周给药1次，每次200 mg。其中，3例联合放射治疗；19例单用替雷利珠单抗，41例联用其他药物。详见表1。

2.4 ADR发生情况

查阅替雷利珠单抗注射液（商品名百泽安，广州百济神州生物制药有限公司，国药准字S20190045，规格为每瓶100 mg∶10 mL）药品说明书发现，本研究中60例患者的ADR发生情况与药品说明书中描述的基本一致，但中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson综合征、重症肌无力、免疫相关性脑炎等ADR虽在药品说明书的免疫相关ADR处理部分有表述，但在临床试验观察到的ADR部分未提及；深静脉血栓形成伴肺栓塞、输尿管炎、膀胱炎、系统性红斑狼疮等ADR在药品说明书中未提及，属新的ADR。详见表2。

2.5 累及系统/器官与临床表现

60例患者中，ADR累及皮肤及其附件损害最多（21例），其次为呼吸系统损害（8例）、全身性损害（6例）等。其中6例累及多个系统/器官。详见表2。

2.6 ADR发生时间

60例患者中，ADR发生在第1个用药周期（指当期用药后至下次用药开始前的时间，原则上每3周给药1次即为1个用药周期）的19例，发生在多个用药周期的41例；发生时间最短的为首次用药当天出现了过敏性休克[57]，最长的为接受替雷利珠单抗的第447天出现了免疫相关性肺炎[44]。详见表2。

2.7 处理与转归

60例患者中，58例经停药和对症治疗后好转；1例联用维迪西妥单抗的患者出现中毒性表皮坏死松解症，予激素、抗感染、丙球蛋白、血浆置换及对症治疗后未明显缓解，在第2次血浆置换过程中出现胸闷，血压降至70/43 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），诊断为急性冠状动脉综合征、急性心功能不全、代谢性酸中毒，因病情危重存在冠状动脉造影禁忌而予内科保守治疗，同日夜间血压无法维持，抢救无效死亡[3]；1例转归情况未提及[18]。详见表2。

2.8 ADR关联性评价

对60例ADR的关联性进行再评价，结果1例为肯定[16]，1例为很可能[14]，58例为可能。详见表2。

3 讨论

3.1 ADR影响因素

性别：60例患者的男女比例为3.62∶1，性别差异明显，男性的发生率显著高于女性。国家癌症中心（NCC）最新发布的癌症报告显示，我国2022年新增癌症的男女比例为1.06∶1，肺癌的男女比例为1.64∶1，胃癌的男女比例为2.20∶1[59]。本研究中男性患者比例高可能与该药治疗的肺癌、胃癌等在男性中的发病率高有关。但本研究中ADR发生率最高的肺癌病例中，男女比例为4.50∶1（男27例，女6例）。故替雷利珠单抗ADR的发生是否存在性别差异仍有待大样本数据进一步研究。

年龄：ADR发生于20～29岁2例，30～39岁1例，40～49岁1例，50～59岁13例，60～69岁19例，70～79岁22例，80岁以上2例。其中，以50岁及以上患者居多（56例，93.33%）。NCC报告显示，我国2022年全癌种恶性肿瘤发病率在0～34岁年龄组相对较低，35～39岁年龄组显著升高[59]，提示可能与该年龄段癌症发病率高有关。美国食品和药物管理局不良事件报告系统（FAERS）显示，与接受ICIs治疗的18～64岁患者相比，65岁及以上患者irAEs的发生率升高[60]，也提示该ADR可能好发于老年患者。

表 1 患者基本情况

Tab. 1 Basic information of the patients

序号	年龄(岁)	性别	诊断(癌种)	用药周期	联合用药
1[2]	71	女	肺鳞癌	第2个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
2[3]	76	女	肺鳞癌	第4个	维迪西妥单抗
3[4]	71	男	肺鳞癌	第2个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
4[5]	71	男	肺鳞癌	第1个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
5[6]	72	女	胆囊癌	第1个	紫杉醇(白蛋白结合型)+贝伐珠单抗
6[7]	55	女	宫颈鳞癌	第1个	紫杉醇脂质体+奈达铂
7[8]	61	男	胃癌	第2个	奥沙利铂+卡培他滨
8[9]	57	男	肝内胆管细胞癌	第1个	
9[10]	75	男	肺癌	第1个	
10[11]	61	男	肺鳞癌	第2个	
11[12]	75	女	肺腺癌	第2个	司曲替尼
12[13]	57	女	宫颈鳞状细胞癌	局部放疗后第1个	
13[14]	75	男	肺鳞癌	第12个	注射用重组人血管内皮抑制素
14[15]	83	男	肺腺癌	第3个	
15[16]	70	男	肺鳞癌	第2个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
16[17]	88	男	膀胱浸润性高级别尿路上皮癌	第2个	
17[18]	66	男	食管鳞癌	第6个	紫杉醇注射液+顺铂
18[19]	76	女	肺腺癌	第5个	紫杉醇(白蛋白结合型)
19[20]	37	男	肺腺癌	第13个	伏美替尼+安罗替尼
20[21]	60	女	肺鳞癌	第1个	
21[22]	78	男	输尿管尿路上皮癌	第5个	
22[23]	65	男	直肠腺癌	第1个	亚叶酸钙+氟尿嘧啶+伊立替康
23[24]	78	男	肺鳞癌	第3个	
24[25]	62	男	食管鳞癌	第5个	替吉奥
25[26]	61	男	肺腺癌	第4个	培美曲塞+卡铂
26[27]	51	男	肺鳞癌	第5个	紫杉醇脂质体+卡铂+多西他赛
27[28]	73	男	肺腺癌	第9个	培美曲塞+卡铂
28[29]	64	男	肺鳞癌	第2个	
29[30]	63	男	食管鳞癌	第1个	紫杉醇(白蛋白结合型)+顺铂
30[31]	56	女	肾透明细胞癌	第4个	阿帕替尼
31[32]	73	男	腋下淋巴结转移性肉瘤样癌	第10个	
32[33]	58	男	胃腺癌	第6个	奥沙利铂+卡培他滨
33[33]	59	男	胃腺癌	第13个	奥沙利铂+卡培他滨
34[34]	68	男	右肺上叶小细胞肺癌	第7个	
35[35]	58	男	肺腺癌	第9个	安罗替尼
36[36]	49	男	原发性肝癌	第2个	奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(肝动脉输注化学治疗)
37[37]	70	男	膀胱尿路上皮癌	第2个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
38[38]	64	男	结肠癌	第1个	呋喹替尼
39[38]	70	女	肺腺癌	第1个	
40[39]	57	男	肺鳞癌	第8个	吉西他滨+洛铂
41[40]	66	女	胃癌	第1个	奥沙利铂+卡培他滨
42[41]	69	男	肺鳞癌	第3个	紫杉醇(白蛋白结合型)+顺铂
43[42]	59	男	肺鳞癌	第1个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
44[43]	74	男	肺鳞癌	第1个	紫杉醇(白蛋白结合型)
45[44]	69	男	肺鳞癌	第17个	
46[44]	58	男	肺腺癌	第6个	
47[45]	67	男	小细胞肺癌	第2个	伊利替康+奈达铂
48[46]	63	男	头皮鳞癌	第3个	多西他赛
49[47]	71	男	肾癌	第1个	阿昔替尼
50[48]	66	男	肺腺癌	第1个	培美曲塞+顺铂
51[49]	74	男	肺腺癌	第11个	培美曲塞+卡铂
52[50]	78	男	膀胱尿路上皮癌	第2个	
53[51]	27	男	胸腺癌	第6个	紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂
54[52]	71	男	非小细胞肺癌	第1个	
55[53]	66	男	输尿管尿路上皮癌	第1个	
56[54]	57	女	T细胞淋巴瘤	第1个	西达本胺
57[55]	26	女	经典霍奇金淋巴瘤	第4个	维布妥昔单抗
58[56]	76	男	肺鳞癌	第2个	紫杉醇注射液+卡铂
59[57]	57	男	肺鳞癌	第1个	
60[58]	64	男	肝癌	第5个	奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(肝动脉输注化学治疗)+伦伐替尼

注:患者替雷利珠单抗用法用量均为静脉滴注的,每3周1次,每次200 mg。

Note: The usage of tislelizumab for patients is intravenous infusion, once every three weeks, and its dosage is 200 mg each time.

联合用药:60例患者中,32例(53.33%)的ADR发生于用药后2个周期内(首次和第2次用药后),28例(46.67%)患者的ADR发生在第3~17个用药周期,故临床在患者用药初期要特别关注ADR的发生情况,同时予必要的用药教育。本研究中41例(68.33%)患者为联合用药,高于单药治疗(31.67%)。替雷利珠单抗药品说明书指出,其联合化疗的ADR发生率(81.80%)较单药治疗(69.70%)高。提示联合用药会升高替雷利珠单抗ADR的发生率,故联合用药应谨慎。

3.2 ADR累及系统/器官

皮肤及其附件损害:本研究中21例(35.00%)患者出现皮肤及其附件损害相关ADR。皮肤不良事件是PD-1抑制剂最常见的irAEs,临床常表现为皮疹、瘙痒和白癜风症状,而严重免疫相关皮肤ADR的发生类型从本研究中可见,以中毒性表皮坏死松解症和Stevens-Johnson综合征较多见。皮肤ADR通常出现在免疫治疗早期,单抗治疗后几天、几周,也可能出现在数个月后。替雷利珠单抗药品说明书指出,至免疫相关性皮肤ADR发生的中位时间分别为2.4个月(单药)、1.8个月(联合化疗)。本研究中分别为3.7个月(单药)、0.9个月(联用),化疗中位时间基本一致。皮肤ADR大部分可通过适当的干预而不影响ICIs的继续使用,但若发生4级皮肤毒性

表2 替雷利珠单抗致患者不良反应基本情况

Tab. 2 Basic information of the patients with adverse drug reactions induced by tislelizumab

序号	ADR名称	ADR发生时间（距首次用药）	ADR累及系统/器官	转归	关联性评价结果
1[2]	中毒性表皮坏死松解症	用药27 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
2[3]	中毒性表皮坏死松解症	用药81 d后	皮肤及其附件损害	死亡	可能
3[4]	中毒性表皮坏死松解症	用药49 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
4[5]	中毒性表皮坏死松解症	用药14 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
5[6]	中毒性表皮坏死松解症	用药4 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
6[7]	中毒性表皮坏死松解症	用药19 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
7[8]	中毒性表皮坏死松解症	用药30 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
8[9]	中毒性表皮坏死松解症	用药15 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
9[10]	银屑病样药疹	用药7 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
10[11]	银屑病样苔藓样皮炎药疹	用药60 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
11[12]	类天疱疮样扁平苔藓	用药42 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
12[13]	放射记忆性皮炎	多个用药周期后（局部放射治疗后第1次用药后2周）	皮肤及其附件损害	好转	可能
13[14]	大疱性类天疱疮	用药305 d后	皮肤及其附件损害	好转	很可能
14[15]	大疱性表皮松解症	用药62 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
15[16]	剥脱性皮炎	用药38 d后	皮肤及其附件损害	好转	肯定
16[17]	剥脱性皮炎	用药62 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
17[18]	白癜风样色素脱失	用药150 d后	皮肤及其附件损害	未提及	可能
18[19]	Stevens-Johnson综合征	用药174 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
19[20]	Stevens-Johnson综合征	用药9个月后	皮肤及其附件损害	好转	可能
20[21]	Stevens-Johnson综合征	用药38 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
21[22]	Stevens-Johnson综合征	用药107 d后	皮肤及其附件损害	好转	可能
22[23]	重症肌无力	用药20 d后	中枢及外周神经系统损害	好转	可能
23[24]	免疫相关性脑炎	用药45 d后	中枢及外周神经系统损害	好转	可能
24[25]	周围神经病变	用药98 d后	中枢及外周神经系统损害	好转	可能
25[26]	免疫相关性肠炎	用药86 d后	胃肠系统损害	好转	可能
26[27]	免疫相关性肠炎	用药110 d后	胃肠系统损害	好转	可能
27[28]	免疫相关性结肠炎	用药196 d后	胃肠系统损害	好转	可能
28[29]	免疫相关性结肠炎	用药60 d后	胃肠系统损害	好转	可能
29[30]	免疫性肝炎	用药21 d后	肝胆系统损害	好转	可能
30[31]	肝功能损害	用药84 d后	肝胆系统损害	好转	可能
31[32]	暴发性1型糖尿病	用药207 d后	代谢和营养障碍	好转	可能
32[33]	甲状腺功能减退、肾上腺功能不全	用药121 d后	内分泌紊乱	好转	可能
33[33]	甲状腺功能减退、肾上腺功能不全	用药273 d后	内分泌紊乱	好转	可能
34[34]	肾上腺皮质功能减退症	用药144 d后	内分泌紊乱	好转	可能
35[35]	肾上腺皮质功能减退症	用药195 d后	内分泌紊乱	好转	可能
36[36]	免疫相关性甲状腺炎、甲状腺功能减退症	用药70 d后	内分泌紊乱	好转	可能
37[37]	免疫性心肌炎	用药57 d后	心血管系统损害（心肌、心内膜、心包及瓣膜损害）	好转	可能
38[38]	免疫性心肌炎	用药20 d后	心血管系统损害（心肌、心内膜、心包及瓣膜损害）	好转	可能
39[38]	免疫性心肌炎	用药22 d后	心血管系统损害（心肌、心内膜、心包及瓣膜损害）	好转	可能
40[39]	免疫相关性重症心肌炎	用药185 d后	心血管系统损害（心肌、心内膜、心包及瓣膜损害）	好转	可能
41[40]	深静脉血栓形成伴肺栓塞*	用药7 d后	心血管系统损害（心外血管损害）	好转	可能
42[41]	免疫相关性肺炎	用药63 d后	呼吸系统损害	好转	可能
43[42]	免疫相关性肺炎	用药43 d后	呼吸系统损害	好转	可能
44[43]	免疫相关性肺炎	用药7 d后	呼吸系统损害	好转	可能
45[44]	免疫相关性肺炎	用药447 d后	呼吸系统损害	好转	可能
46[44]	免疫相关性肺炎	用药149 d后	呼吸系统损害	好转	可能
47[45]	免疫相关性肺炎	用药150 d后	呼吸系统损害	好转	可能
48[46]	免疫相关性肺炎	用药53 d后	呼吸系统损害	好转	可能
49[47]	免疫相关性肺炎	用药18 d后	呼吸系统损害	好转	可能
50[48]	全血细胞减少症	用药10 d后	血液系统损害（红细胞异常）	好转	可能
51[49]	肾病综合征	用药231 d后	泌尿系统损害	好转	可能
52[50]	免疫相关性肾功能损伤	用药49 d后	泌尿系统损害	好转	可能
53[51]	输尿管炎*、膀胱炎*	用药125 d后	泌尿系统损害	好转	可能
54[52]	多器官损害	用药14 d后	全身性损害	好转	可能
55[53]	心脏及多器官损害	用药20 d后	全身性损害	好转	可能
56[54]	燃痛反应	用药1 d后	全身性损害	好转	可能
57[55]	燃痛反应	用药84 d后	全身性损害	好转	可能
58[56]	免疫相关性心肌炎、肌炎、肝炎及甲状腺炎	用药22 d后	全身性损害	好转	可能
59[57]	过敏性休克	用药当天	全身性损害	好转	可能
60[58]	系统性红斑狼疮*	用药80 d后	免疫系统损害	好转	可能

注：*指药品说明书中未提及的ADR。

Note: * refers to ADRs not mentioned in the drug package inserts.

反应，如中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson综合征或DRESS综合征（伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹），则应永久停用ICIs[61]。若联用泼尼松，应至症状改善至毒性等级不超过1级，并4～6周内逐步减量[62]。

呼吸系统损害：本研究中8例呼吸系统损害均为免疫相关性肺炎。替雷利珠单抗药品说明书指出，至免疫相关性肺炎发生的中位时间分别为3.5个月（单药）、5.5个月（联合化疗）。本研究中分别为18.9个月（单药）、1.6个月（联合化疗），中位时间相差较大，可能与本研究中样本量较少有关，但发生时间均在药品说明书中描述的时间范围内。据统计，72.00%的免疫相关性肺炎患者为1-2级，临床症状主要有呼吸困难、咳

嗽、发热、胸痛，多数患者需激素或免疫抑制剂治疗[63]。应用糖皮质激素仍是主要手段，早期干预是免疫相关毒性综合管理的关键目标，对于疗程不短于4周且剂量超过20 mg泼尼松或等效剂量糖皮质激素患者，应考虑使用抗菌药物预防肺孢子肺炎；对于G3－G4免疫相关性肺炎患者，若症状在激素初始治疗的48 h内无缓解，应考虑联用免疫抑制剂，包括托珠单抗或英夫利西单抗或麦考酚酯或静脉注射用人免疫球蛋白（IVIG）[62]。本研究中的8例患者均使用了糖皮质激素，其中1例联用英夫利西单抗、丙种球蛋白等免疫抑制剂，病情均好转。

内分泌系统损害：ICIs相关内分泌毒性多为甲状腺功能异常和急性垂体炎，原发性肾上腺功能减退、1型糖尿病等少发。本研究中有甲状腺功能减退合并肾上腺功能不全2例，免疫相关性甲状腺炎合并甲状腺功能减退症1例，肾上腺皮质功能减退症2例，暴发性1型糖尿病1例。免疫相关的内分泌毒性时间跨度较大，但通常出现较慢，PD－1抑制剂单药相关内分泌毒性多发生在第10～24周[64]。替雷利珠单抗药品说明书指出，甲状腺功能减退、甲状腺炎、肾上腺功能不全、1型糖尿病等免疫相关内分泌毒性发生的中位时间均在2个月以上。本研究中患者的内分泌毒性也均表现在用药2个月后，时间点一致。ICIs引起的甲状腺功能异常一般不超过2级，通过停药，辅以激素、对症或替代治疗，多数能好转，极少引起威胁生命的甲状腺危象。继发的1型糖尿病患者常规有典型的多尿、口渴、体质量下降、恶心、呕吐等症状，应注意排除是否合并酮症酸中毒。

胃肠系统损害：胃肠道毒性是ICIs治疗的常见毒性反应，主要为结肠炎。本研究中有免疫相关性肠炎、免疫相关性结肠炎各2例。ICIs导致的结肠炎发生率为8.00%～27.00%[65]。替雷利珠单抗药品说明书中，免疫相关性腹泻或结肠炎发生的中位时间分别为2.6个月（单药）、5.5个月（联合化疗）。本研究中分别为2.0个月（单药）、3.7个月（联合化疗），中位时间基本一致。多数患者ADR的病变部位在乙状结肠和直肠，临床主要表现为腹泻，还可发生腹痛、恶心、粪便带血和黏液、发热等症状。免疫相关性肠炎尚无有效的预防措施，治疗以糖皮质激素为主。本研究中4例患者均使用了糖皮质激素，2例患者激素治疗不敏感，加用了阿达木单抗、英夫利西单抗等免疫抑制剂，其中1例患者甚至采用了肠道菌群移植治疗，最终症状好转。对于胃肠毒性后再次使用ICIs的患者需根据具体情况平衡风险，原则上G2－G3暂停，毒性缓解后可考虑再次尝试；G4永久停用。

心血管系统损害：ICIs相关心血管毒性反应有多种临床表现，临床易漏诊或误诊，其发生率和危害往往被低估。本研究中有免疫性心肌炎4例，深静脉血栓形成伴肺栓塞1例（替雷利珠单抗药品说明书中未提及），经永久停药、激素、抗凝治疗后病情好转。经Khorana评估量表评估为中、高危风险（评分≥2分）的门诊肿瘤患者，可考虑予利伐沙班或低分子肝素预防血栓形成[62]。替雷利珠单抗药品说明书指出，至免疫相关性心肌炎发生的中位时间分别为12.8个月（单药）、3.2个月（联合化疗）。本研究中分别为0.7个月（单药）、1.9个月（联合化疗），中位时间基本一致。据报道，PD－1抑制剂的心肌炎发生率为0.50%，中位发生年龄为65岁，81.20%发生在ICIs用药的第1～2次[66]。本研究的中位发生年龄为70岁，第1～2次用药发生率为75.00%，与文献报道相似。心肌炎在临床上可表现为无症状、轻微症状、明显症状，或暴发性心肌炎。本研究中1例患者确诊为重症心肌炎，应尽早接受冲击剂量甲泼尼龙500～1 000 mg/d治疗，连续3～5 d，24 h无效需联用其他免疫抑制剂。

血液系统损害：免疫相关血液毒性并不多见，总体发生率不高（低于1.00%）；既往发生过免疫相关血液毒性的患者重启免疫治疗会升高毒性的发生率（达到43.00%）[67]。本研究中有全血细胞减少症1例。多数免疫相关血液毒性是2级以下，少部分毒性（包括溶血性贫血、再生障碍性贫血、免疫性血小板减少等）可能危及生命。免疫相关血液毒性发生的中位时间为5.7周，但也可能发生在1～84周，甚至延迟发生[68]。本研究中的全血细胞减少症发生在用药后第2周。怀疑发生免疫相关的血液毒性时应暂停免疫治疗，糖皮质激素可作为一线治疗药物，也可静脉注射免疫球蛋白，必要时进行成分输血、生长因子支持。当出现激素或静脉注射免疫球蛋白抵抗时，可予促血小板生成素受体激动剂治疗，如艾曲泊帕、海曲泊帕和阿伐曲泊帕。

全身性损害：本研究中有全身损害6例，其中燃瘤反应2例，多器官损害1例，过敏性休克1例，免疫相关性心肌炎、肌炎、肝炎及甲状腺炎1例，心脏及多器官损害1例。据报道，癌细胞在免疫治疗中被T淋巴细胞杀灭后，抗原或抗体游离释放，游走于各组织间，使多系统/器官发生自身免疫反应[69]。当出现心肌炎的ADR症状时，要重点关注是否存在全身性损害，如常伴发的呼吸功能障碍、肌炎、肝及甲状腺功能异常等。替雷利珠单抗药品说明书指出，全身性损害常表现为疲乏、疼痛、发热及体质量下降，水肿、流感样疾病等也多见，在其他部分对单个器官的损害或炎性反应中均有提及，但对本研究中纳入的合并多器官损害的ADR未见描述。在使用替雷利珠单抗治疗过程中，要关注能反映全身性免疫功能的免疫指标的监测，尽早识别、诊断，以便及时发现多系统/器官损害，及时停药，并予激素等治疗。

泌尿系统损害：本研究中有泌尿系统损害3例，其

中输尿管炎、膀胱炎1例（替雷利珠单抗药品说明书中未提及）、肾病综合征1例、免疫相关性肾功能损伤1例。免疫相关性膀胱毒性少见，常见临床表现包括尿路刺激、血尿、排尿困难、夜尿增多、尿失禁等症状，部分可能伴有腹泻症状[70]。目前报道的其他ICIs免疫相关性膀胱炎多发生在用药3～7个周期，也有用药长达77个周期后才发生[62]。本研究中患者发生在4.2个月，用药第6个周期，与其他ICIs基本一致。出现泌尿系统症状时，排除感染和肿瘤后，需尽早考虑免疫相关性膀胱炎的可能，尽早予激素治疗可能对控制病情进展和减少激素总用量有帮助。若糖皮质激素疗效不佳，可考虑加用英夫利西单抗等免疫抑制剂[71]。本研究中的输尿管炎、膀胱炎患者经停药、激素、抗感染、对症治疗后，病情好转。ICIs急性肾功能损伤的发病率为2.20%～5.00%，肾毒性发生的中位时间为3～4个月[62]。替雷利珠单抗药品说明书指出，免疫相关性肾炎发生的中位时间分别为1.4个月（单药）、2.5个月（联合化疗）。本研究中的中位发生时间分别为1.6个月（单药）、7.7个月（联合化疗），中位时间相差较大。当发生严重肾功能不全时，应停用ICIs，并考虑予系统性糖皮质激素；用药至症状改善至≤1级后，糖皮质激素应在4～6周内逐渐减量，持续8～12周，取决于患者对免疫抑制剂的反应和/或随类固醇逐渐减少而减少复发[72]。

中枢及外周神经系统损害：本研究中有中枢及外周神经系统损害3例，免疫相关性脑炎1例，周围神经病变1例，重症肌无力1例。免疫相关性神经系统毒性并不常见，发生机制也不明确，接受PD－1抑制剂治疗的患者发生率为6.10%。多数免疫相关性神经系统毒性为1－2级非特异性症状，中位发生时间为6周[73]。本研究中免疫相关性神经系统毒性的中位发生时间为6.4周，严重程度1－2级，与文献[72]报道一致。诊断免疫相关性神经系统毒性需排除其他病因，如对中枢神经系统转移、感染、糖尿病神经病变、肿瘤进展等的鉴别诊断。既往关于重症肌无力研究的文献指出，40.00%～50.00%的患者使用激素特别是大剂量激素可能诱发肌无力危象，可能导致重症肌无力恶化的药物还包括大环内酯类、喹诺酮类及氨基苷类抗菌药物，治疗中尽量避免使用含镁离子药物、β－受体拮抗剂等[62]。

肝胆系统损害：本研究中有肝胆系统损害2例，免疫性肝炎1例，肝功能损害1例。ICIs相关肝脏毒性主要表现为伴或不伴胆红素升高的氨基转移酶升高。PD－1抑制剂的肝毒性发生率为0.70%～2.10%，肝毒性可发生于首次使用ICIs后的任意时间，最常出现在首次用药后8～12周[74]。本研究中肝功能损伤发生于用药后第3，12周。初次ICIs治疗前应全面评估肝功能，了解、排查有无基础肝脏疾病，G4肝毒性需永久停用ICIs，治疗时应首先减少或停用其他可能引起肝功能损伤的药物。肝细胞型预后相对较好，通常对类固醇治疗有效，较少发生肝功能衰竭和死亡；胆管炎型和混合型预后相对较差，对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗不敏感；胆管炎型可联合熊去氧胆酸治疗，且可在初始糖皮质激素治疗时联用免疫抑制剂，以升高缓解率[62]。类固醇激素难治性肝毒性可加用麦考酚酯。

免疫系统损害：本研究中有免疫系统损害1例，为系统性红斑狼疮，替雷利珠单抗药品说明书中未提及。ICIs可能诱发自身免疫疾病，其他ICIs报道过的免疫系统损害有系统性红斑狼疮、肌炎、风湿性多肌痛、结节病、干燥综合征、关节炎、硬皮病等[58]。PD－1抑制剂诱导系统性红斑狼疮的数据较少，治疗过程中应根据患者肿瘤预后、狼疮进展、是否存在严重ADR等评估是否停药。本研究中的该例患者予足量激素治疗2个月后评估疗效，肾病部分缓解，未暂停替雷利珠单抗，后期随访1年余，临床评估肾病已完全缓解，后续仍用替雷利珠单抗治疗。

3.3 结语

替雷利珠单抗作为新型治疗肿瘤的ICIs，相关ADR可累及全身多个系统/器官。本研究中共纳入替雷利珠单抗相关ADR患者60例，多为文献报道的较严重或少见的ADR，个别ADR在药品说明书中未提及，这些严重或少见ADR往往发生率低，但死亡率较高，应予以重视。替雷利珠单抗上市时间较短，临床应用经验不足，建议临床药师做好用药指导，医师、护士密切监测其ADR，尽早干预，以确保患者的用药安全，促进合理用药。

参考文献

[1] 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.
[2] 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.
[3] 苏　逸，王青青，王萌冉，等. 免疫检查点抑制剂相关中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 中国临床实用医学，2022，13(2)：77－78.
[4] 郭虹霞，常慧玲，冯慧晶. 免疫相关中毒性表皮坏死松解症一例及文献复习[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，2022，29(11)：1006－1009.
[5] 崔萌纳，梁　瑜，李文静，等. 替雷利珠单抗致免疫相关性中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(13)：1530－1532.
[6] 王玉凤，王　妮，白丽敏，等. 经免疫检查点抑制剂治疗晚期胆囊癌后致中毒性表皮坏死松解症的病例分析[J]. 甘肃医药，2021，40(10)：947－950.
[7] 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.
[8] 陈　根，袁湘玲，杨香娣. 临床药师参与1例替雷利珠单抗

致免疫相关性不良反应的药学实践[J]. 海峡药学,2023,35(5):99 - 103.
[9] 丁俊丽,徐乐臻,赵静宇,等. 替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症 1 例报告[J]. 海军军医大学学报,2023,44(12):1498 - 1500.
[10] 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.
[11] 周 潜,尹跃平,张国毅. 替雷利珠单抗引起银屑病样及苔藓样皮炎药疹 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2023,37(12):1416 - 1419.
[12] KAROLINA L, FRANCIS Y, ADRIAN M, et al. Lichen planus pemphigoides during therapy with tislelizumab and sitravatinib in a patient with metastatic lung cancer[J]. Australasian Journal of Dermatology, 2020, 61(2): 180 - 182.
[13] 林玉凤,徐永慧,董丹丹,等. 替雷利珠单抗引起的放射记忆性皮炎 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2023,37(7):823 - 824.
[14] 金 兰,王 鹏,丁 媛,等. 替雷利珠单抗致大疱性类天疱疮 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(19):2231 - 2233.
[15] 刘宏尉,杨嘉永,颜志文. 替雷利珠单抗疑致大疱性表皮松解症[J]. 海峡药学,2022,34(6):149 - 151.
[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] 罗建军,胡红兰,谷俊林,等. 替雷利珠单抗致剥脱性皮炎 1 例并文献复习[J]. 重庆医学,2023,52(16):2558 - 2560.
[18] LI P, SHAO Q, LIU L. Tislelizumab Induced Vitiligo - Like Depigmentation in a Chinese Patient with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. Indian Journal of Dermatology, 2022, 67(6): 837.
[19] 孙丽丹,嵇书霞,张 丹,等. 替雷利珠单抗致 Stevens - Johnson 综合征的病例分析及药学监护[J]. 解放军药学学报,2022,35(3):252 - 254.
[20] 胡紫馨,董慧静,李承旭,等. 免疫检查点抑制剂相关 Stevens - Johnson 综合征一例[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2023,39(1):31 - 34.
[21] 汪慧芳,李越然,汪 琳. 替雷利珠单抗致 Stevens - Johnson 综合征 1 例[J]. 牡丹江医学院学报,2023,44(4):109 - 111.
[22] 姚雄宇,董秀哲,侯国军,等. 替雷利珠单抗免疫相关性 Stevens - Johnson 综合征 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(2):237 - 238.
[23] WANG S, PENG D, ZHU H, et al. Acetylcholine receptor binding antibody - associated myasthenia gravis, myocarditis, and rhabdomyolysis induced by tislelizumab in a patient with colon cancer: A case report and literature review[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 1053370.
[24] 周 炜,蒋俊杰,王法财,等. 替雷利珠单抗致免疫相关性脑炎一例[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(8):90 - 92.
[25] 王 泉,汤华颖,王 冰,等. 替雷利珠单抗致周围神经病变[J]. 药物不良反应杂志,2023,25(4):255 - 256.
[26] CHEN N, QIAN M, ZHANG R, et al. Tislelizumab - related enteritis successfully treated with adalimumab: A case report[J]. World Journal of Clinical Cases, 2022, 10(28): 10186 - 10192.
[27] 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.
[28] NI J, ZHANG X, ZHANG L, et al. 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.
[29] DAI C, LIU W. Refractory Immune Checkpoint Inhibitor - induced Colitis Improved by Fecal Microbiota Transplantation: A Case Report[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2022, 28(3): 43 - 44.
[30] 魏 娟,赵利军,祝 宇,等. 替雷利珠单抗致重度免疫相关性肝炎 1 例[J]. 中国药师,2022,25(7):1217 - 1219.
[31] QU FJ, WU S, ZHGANG J, et al. Tislelizumab combined with apatinib in the treatment of advanced renal clear cell carcinoma: a case report[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(1): e834 - e839.
[32] 芮 珉,朱忠华. 替雷利珠单抗致暴发性 1 型糖尿病[J]. 药物不良反应杂志,2023,25(1):53 - 55.
[33] BAEK JH. Adrenal insufficiency development during chemotherapy plus anti - programmed death receptor - 1 monoclonal antibody (tislelizumab) therapy in patients with advanced gastric cancer: case serise[J]. J Yeungnam Med Sci, 2022, 39(1): 62 - 66.
[34] 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 - 376.
[35] 谢静怡,罗智杰,罗丽霞,等. 替雷利珠单抗致肾上腺皮质功能减退症 1 例[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(10):638 - 640.
[36] HUO L, WANG C, DING H, et al. Severe thyrotoxicosis induced by tislelizumab: a case report and literature review[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1190491.
[37] 刘佳佳,王媛媛,何桂林,等. 替雷利珠单抗致免疫性心肌炎 1 例[J]. 医药导报,2023,42(4):606 - 608.
[38] 邹 娟,谌甜甜,魏安华. 替雷利珠单抗致免疫性心肌炎二例[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(9):87 - 89.
[39] 章富君,张兆君,孙春根. 使用替雷利珠单抗治疗右肺鳞癌患者引起的重症心肌炎及相关心电图改变一例[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2023,37(5):466 - 468.
[40] FU C, WANG G, YANG W, et al. Vascular Thrombosis and Anti - PD - 1 Therapy: A Series of Cases[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 8849 - 8853.
[41] 马 超,向 兰,杨青斌,等. 替雷利珠单抗致免疫性肺炎 1 例[J]. 中国医药科学,2022,12(22):182 - 185.
[42] 张丽娜,方 薇,李 娜,等. 替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎 1 例[J]. 中国药师,2022,25(9):1616 - 1618.
[43] 李 韵,唐仕敏,毛 英,等. PD - 1 抑制剂所致 3 级免疫性肺炎 1 例[J]. 大连医科大学学报,2022,44(4):370 - 374.
[44] 任桂灵,吴小山,宋晓坤,等. 替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎的诊疗策略分析和药学监护[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(11):1291 - 1295.
[45] 熊光梅,杨 会,陈书巧,等. 替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎[J]. 药物不良反应杂志,2023,25(2):125 - 128.

[46] 柯　英. 替雷利珠单抗致肺损伤 1 例[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生,2022(11):14 - 17.
[47] 单兴利,胡林军,王　栋. 阿昔替尼联合替雷利珠单抗治疗肾癌致免疫相关性肺炎 1 例[J]. 中国新药与临床杂志,2023,42(3):202 - 204.
[48] GU H, ZHAO J, WANG Y, et al. Case Report: Life - threatening pancytopenia with tislelizumab followed by cerebral infarction in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1148425.
[49] CHEN M, ZHANG L, ZHONG W, et al. Case Report: THSD7A - Positive Membranous Nephropathy Caused by Tislelizumab in a Lung Cancer Patient[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 619147.
[50] 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.
[51] ZHOU Q, QIN Z, YAN P, et al. Immune - related adverse events with severe pain and ureteral expansion as the main manifestations: a case report of tislelizumab - induced ureteritis / cystitis and review of the literature[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1226993.
[52] 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]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 664809.
[53] HU X, WEI Y, SHUAI X, et al. Case Report: Glucocorticoid Effect Observation in a Ureteral Urothelial Cancer Patient with ICI - Associated Myocarditis and Multiple Organ Injuries[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 799077.
[54] 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]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 842123.
[55] ZHU C, ZHAO Y, YU F, et al. Tumor Flare Reaction in a Classic Hodgkin Lymphoma Patient Treated with Brentuximab Vedotin and Tislelizumab: A Case Report[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 12: 756583.
[56] 王亚华,费　晶,黄川生,等. 替雷利珠单抗致严重免疫损伤的药物治疗实践[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(18):2110 - 2112.
[57] 倪春艳,张　蕾. 替雷利珠单抗致过敏性休克 1 例[J]. 医药导报,2023,42(10):1576 - 1577.
[58] 宋佚凡,林　凡,王　琴,等. 替雷利珠单抗治疗原发性肝癌致系统性红斑狼疮 1 例报道[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(7):642 - 644.
[59] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47 - 53.
[60] 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.
[61] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side - effects of anti - PD - 1 therapy[J]. Eur J Cancer, 2016, 60: 190 - 209.
[62] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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 2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:31 - 146.
[63] SURESH K, VOONG KR, SHANKAR B, et al. Pneumonitis in non - small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: Incidence and risk factors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1930 - 1939.
[64] 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.
[65] TANG SQ, TANG LL, MAO YP, et al. The pattern of time to onset and resolution of immune - related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer: A pooled analysis of 23 clinical trials and 8, 436 patients[J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(2): 339 - 354.
[66] WANG F, QIN S, LOU F, et al. Retrospective analysis of immune checkpoint inhibitor - associated myocarditis from 12 cancer centers in China[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 15130.
[67] DELANOY N, MICHOT JM, COMONT T, et al. Haematological immune - related adverse events induced by anti - PD - 1 or anti - PD - L1 immunotherapy: A descriptive observational study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6: 48 - 57.
[68] DAVIS EJ, SALEM JE, YOUNG A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Oncologist, 2019, 24(5): 584 - 588.
[69] 刘　俊,刘晓丹,朱立勤. 替雷利珠单抗致不良反应的文献分析[J]. 现代药物与临床,2022,37(9):2122 - 2127.
[70] UEKI Y, MATSUKI M, KUBO T, et al. Non - bacterial cystitis with increased expression of programmed death - ligand l 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.
[71] FUKUNAGA H, SUMII K, KAWAMURA S, et al. A case of steroid - resistant cystitis as an immune - related adverse event during treatment with nivolumab for lung cancer, which was successfully treated with infliximab[J]. IJU Case Rep, 2022, 5(6): 521 - 523.
[72] PERAZELLA MA, SHIRALI AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: What do we know and what should we do?[J]. Kidney Int, 2020, 97(1): 62 - 74.
[73] SPAIN L, WALLS G, JULVE M, et al. Neurotoxicity from immune - checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: A single centre experience and review of the literature[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 377 - 385.
[74] PEERAPHATDIT TB, WANG J, ODENWALD MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 315 - 329.

(收稿日期:2024 - 04 - 03;修回日期:2024 - 12 - 27)