广泛期小细胞肺癌患者使用免疫检查点抑制剂发生免疫相关不良事件的特征及影响因素Δ

吴　琼[1*]，黄其春[1]，覃忠于[2]，廖柳凤[1#]（1.广西医科大学附属肿瘤医院药学部，南宁　530021；2.广西壮族自治区药品不良反应监测中心，南宁　530021）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2784-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.14

摘　要　目的　探讨广泛期小细胞肺癌患者使用免疫检查点抑制剂（ICIs）发生免疫相关不良事件（irAEs）的临床特征及影响因素。**方法**　利用中国医院药物警戒系统回顾性收集我院2023年1月1日至5月31日使用ICIs的130例广泛期小细胞肺癌患者的资料，记录所有患者治疗期间irAEs的发生情况及激素使用情况。采用多因素Logistic回归模型分析影响irAEs发生的因素。**结果**　纳入的130例患者中，有32例患者发生了38例次irAEs，发生率为24.6%，严重程度为1～3级；以皮肤症状（8.4%）最为常见，且集中发生在治疗的第1个周期；5例患者发生多器官系统irAEs。发生irAEs患者的激素使用不合理率为23.1%（甲状腺功能异常患者除外）。神经元特异性烯醇化酶（NSE）为影响irAEs发生的独立因素（$P<0.05$）。**结论**　ICIs所致的irAEs发生率较高，可累及全身各个器官系统，以皮肤症状发生最早；NSE是影响irAEs发生的独立因素，可一定程度预测irAEs的发生风险。

关键词　免疫检查点抑制剂；免疫相关不良事件；广泛期小细胞肺癌；神经元特异性烯醇化酶；影响因素

Characteristics and influencing factors of immune-related adverse events in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors

WU Qiong[1], HUANG Qichun[1], QIN Zhongyu[2], LIAO Liufeng[1] (1. Dept. of Pharmacy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Zhuang Autonomous Region Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanning 530021, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the clinical characteristics and influencing factors of immune-related adverse events (irAEs) in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **METHODS** The data from 130 patients with extensive-stage SCLC treated with ICIs at our hospital from January 1, 2023, to May 31, 2023 was collected retrospectively using the Chinese Hospital Pharmacovigilance System. The occurrence of irAEs and the use of corticosteroids during treatment for all patients were recorded. A multifactorial Logistic regression model was used to analyze the influencing factors for the occurrence of irAEs. **RESULTS** Among the 130 patients included, 32 patients experienced 38 episodes of irAEs, with an incidence rate of 24.6% and severity of degree 1-3. Skin symptoms were the most common (8.4%) and predominantly occurred in the first cycle of treatment. Five patients developed irAEs involving multiple organ systems. The irrational use rate of corticosteroids in patients with irAEs was 23.1% (excluding patients with thyroid dysfunction). Neuron specific enolase (NSE) was a independent factor influencing the occurrence of irAEs ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The incidence of irAEs caused by ICIs remains relatively high and can involve various organ systems throughout the body, with skin symptoms occurring earliest. NSE is an independent influencing factor for the occurrence of irAEs, and could predict the risk of irAEs to a certain extent.

KEYWORDS　immune checkpoint inhibitor; immune-related adverse events; extensive-stage small cell lung cancer; neuron specific enolase; influence factor

肿瘤细胞可利用免疫检查点来抑制T细胞的免疫活性，实现免疫逃逸，从而实现“无限增殖”[1]。针对这一机制，研究人员开发出了新型的免疫治疗药物，即免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）。ICIs能够有效阻断免疫抑制，恢复免疫细胞对肿瘤细胞

Δ**基金项目**　广西壮族自治区药监局直属单位药品安全科研项目（No.桂药科〔2022〕自选14号）；广西药学会医院药学科研项目（No.GXYXH1-202202）；中国药学会药物临床评价研究专业委员会研究课题（No.CPA-Z06-ZC-2021-004）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：肿瘤临床药理。E-mail：wuqiong1919@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：肿瘤临床药理及营养。E-mail：lcyxllf@163.com

的杀伤功能[2]。其中，信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗和替雷利珠单抗是目前国内使用及研究最为广泛的ICIs，这些药物能有效改善晚期恶性肿瘤患者的生存及预后。

肺癌是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，主要包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类，其中小细胞肺癌的恶性程度更高，约占肺癌的15%～20%，且发病率呈逐年上升趋势，约60%～70%的小细胞肺癌患者在初诊时已为广泛期，患者预后不佳[3]。研究发现，与单纯化疗相比，ICIs联合化疗可以显著延长广泛期小细胞肺癌患者的生存时间[4]。因此，ICIs联合化疗成为目前广泛期小细胞肺癌的一线治疗方案。但ICIs在杀伤肿瘤细胞的同时会非特异性地激活免疫系统，导致免疫调节失衡，损伤正常的组织器官，从而引发免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）的发生。irAEs是一种可累及机体全部器官系统的炎性综合征，严重影响患者的治疗和预后[5]。随着ICIs的广泛应用，其引发的irAEs报告也逐渐增多，美国FDA不良事件报告系统记录了超过100 000例因使用ICIs而发生的irAEs报告，且仍以每年大于10 000例的速度增长[6]。基于此，本研究分析了我院广泛期小细胞肺癌患者使用ICIs后发生irAEs的临床特征，旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

患者的纳入标准包括：（1）被诊断为广泛期小细胞肺癌；（2）医嘱中使用了ICIs；（3）病历信息完整。

患者的排除标准包括：（1）同时参加其他临床试验者；（2）自动出院或转院者；（3）已故（死因与ICIs无关）。

1.2 资料来源

利用中国医院药物警戒系统回顾性收集2023年1月1日至5月31日我院使用ICIs治疗的广泛期小细胞肺癌患者的资料，包括：年龄、性别、肿瘤增殖抗原指数（antigen identified by monoclonal antibody Ki 67，Ki-67）、肿瘤标志物[癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、糖类抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）、CA125、CA153、细胞角质蛋白19片段抗原21-1（cytokeratin 19 fragment antigen 21-1，CYFRA21-1）、鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCC）、神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase，NSE）、胸苷激酶1（thymidine kinase 1，TK1）、热休克蛋白90α（heat shock protein 90α，HSP90α）]、血液常规指标[白细胞计数（white blood cell count，WBC）、中性粒细胞计数（neutrophil count，NEU）、单核细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数（platelet count，PLT）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-lymphocyte ratio，NLR）、系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index，SII）、血小板与淋巴细胞比值（platelet-lymphocyte ratio，PLR）]、体液免疫指标[补体C3（complement 3，C3）、C4、免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）、IgG、IgM、总T淋巴细胞、辅助性T细胞（helper T cell，Th）、抑制性T细胞（suppressor T cell，Ts）、Th与Ts的比值（Th/Ts）、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK cell）、B淋巴细胞]。本研究方案经医院伦理委员会审核，批准号为KY2023846。

1.3 研究方法

本研究纳入的ICIs包括已纳入医保的信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗和替雷利珠单抗。随访时间为第1次免疫治疗至2023年12月30日。记录患者在此期间接受ICIs治疗时irAEs的发生情况，根据美国卫生与公共服务部的《常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版》对irAEs的严重程度进行分级，共1～5级，其中1级为轻度毒性反应，2级为中度毒性反应，3级为重度毒性反应，4级为危及生命的毒性反应，5级为死亡[7]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用Student's t检验。将$P<0.05$的指标纳入多因素Logistic回归模型，分析影响irAEs发生的因素，再以$P<0.05$的指标作为预测irAEs发生风险的指标；运用SPSS 22.0软件绘制受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC），并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者的irAEs发生情况

2.1.1 总体发生情况

本研究共纳入130例患者，有32例患者发生了38例次irAEs，总发生率为24.6%，其中14例（10.8%）患者发生了1～2级irAEs，18例（13.8%）患者发生了3级irAEs，未见有患者发生4～5级irAEs。发生的1～3级irAEs中，以皮肤症状、甲状腺功能障碍、肝功能异常和肺炎最为常见。结果见表1。

2.1.2 多器官系统irAEs情况分析

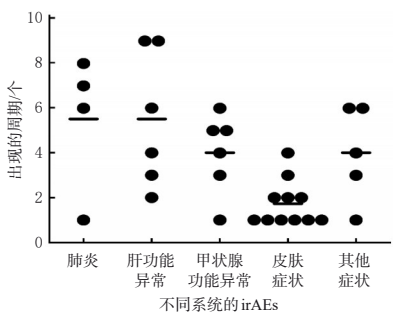
发生irAEs的32例患者中，有5例（15.6%）累及多器官系统，均为男性，其中2例年龄在65岁以上；使用的ICIs包括替雷利珠单抗3例，信迪利单抗2例，均联用了化疗药物；2例发生在治疗的第1个周期，3例分别发生在治疗的第3、6和9个周期。

表1　患者的irAEs发生情况[例(%)]

症状	1级	2级	3级	总发生率
皮肤症状	3(2.3)	3(2.3)	5(3.8)	11(8.4)
甲状腺功能障碍	0(0)	0(0)	6(4.6)	6(4.6)
肝功能异常	3(2.3)	2(1.5)	1(0.8)	6(4.6)
肺炎	0(0)	0(0)	4(3.1)	4(3.1)
肾毒性	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	2(1.5)
心血管毒性	1(0.8)	0(0)	0(0)	1(0.8)
口腔黏膜炎	0(0)	0(0)	1(0.8)	1(0.8)
癫痫	0(0)	0(0)	1(0.8)	1(0.8)
合计	8(6.2)	6(4.6)	18(13.8)	32(24.6)

2.1.3　不同irAEs的发生时间

32例患者发生irAEs的平均时间为治疗的第6个周期，以皮肤症状的发生时间最早，且大部分集中在治疗的第1个周期发生。结果见图1。



横线：该类irAE发生的平均时间；圆点：发生例数。

图1　不同irAEs的发生时间分布

2.1.4　发生irAEs患者的激素使用情况

《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)》规定，在处理irAEs时，患者发生的甲状腺功能异常通常不需要使用激素治疗[5]。故本研究仅分析了除甲状腺功能异常外的其他26例患者的激素使用情况。根据上述指南，2～3级肺炎和肝功能异常患者需静脉滴注甲泼尼龙注射剂1～2 mg/(kg·d)，治疗48～72 h后，若症状改善，甲泼尼龙应在4～6周内逐步减量，然后改为同等剂量的泼尼松片，口服，并以每3～7 d减量10 mg的速度减至停药。结果显示，26例患者的激素使用不合理率为23.1%(6/26)；不合理使用的原因主要是初始激素使用剂量不合理、未按指南逐渐减量和未足疗程治疗。

2.2　irAEs的影响因素分析

2.2.1　患者分组及基本资料比较

将32例发生irAEs的患者归为irAEs组，其余98例患者为非irAEs组。结果显示，irAEs组患者的NSE显著高于非irAEs组($P<0.05$)，两组患者的年龄、Ki-67、血液常规指标等其余指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2　irAEs组和非irAEs组患者的基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

变量	二级指标	非irAEs组(n=98)	irAEs组(n=32)	P
年龄/岁		59.00±8.69	60.44±10.41	0.484
Ki-67/%		47.00±24.64	49.22±28.54	0.695
血液常规指标	WBC/($\times10^9$ L^{-1})	7.82±2.65	8.19±2.94	0.527
	NEU/($\times10^9$ L^{-1})	5.94±6.97	5.38±2.49	0.503
	单核细胞计数/($\times10^9$ L^{-1})	0.71±1.24	0.68±0.32	0.853
	淋巴细胞计数/($\times10^9$ L^{-1})	1.68±1.49	1.75±0.91	0.779
	PLT/($\times10^9$ L^{-1})	297.48±90.92	338.13±149.97	0.155
	NLR	4.27±4.07	3.64±2.02	0.248
	SII	1 321.44±1 396.44	1 243.03±951.95	0.722
	PLR	231.22±151.92	221.50±110.79	0.927
肿瘤标志物	CEA/(μg/L)	148.30±360.14	131.34±380.98	0.826
	CA19-9/(U/mL)	143.52±330.69	59.72±212.80	0.100
	CA125/(U/mL)	191.90±284.82	147.88±284.52	0.451
	CA153/(U/mL)	55.74±131.77	40.61±104.58	0.509
	CYFRA21-1/(ng/mL)	18.51±23.90	14.72±20.93	0.394
	SCC/(μg/L)	8.78±12.07	8.77±12.62	0.998
	NSE/(μg/L)	21.43±5.60	32.70±3.20	0.040
	TK1	1.03±1.09	1.86±3.57	0.206
	HSP90α/(ng/mL)	75.19±82.28	87.23±110.19	0.573
体液免疫指标	C3/(g/L)	1.17±0.25	1.13±0.37	0.605
	C4/(g/L)	0.32±0.12	0.72±2.27	0.317
	IgA/(mg/dL)	2.40±0.94	2.52±1.13	0.620
	IgG/(mg/dL)	14.46±5.50	15.29±6.47	0.517
	IgM/(mg/dL)	1.33±0.94	1.27±0.62	0.694
	总T淋巴细胞/($\times10^9$ L^{-1})	63.43±10.35	65.82±9.67	0.237
	Th/($\times10^9$ L^{-1})	38.20±9.54	40.97±8.97	0.141
	Ts/($\times10^9$ L^{-1})	20.85±7.43	21.16±6.59	0.822
	Th/Ts	2.12±1.09	2.20±1.00	0.722
	NK cell/%	15.67±7.82	15.90±7.36	0.880
	B淋巴细胞/($\times10^9$ L^{-1})	12.83±5.59	11.78±5.19	0.335

2.2.2　影响irAEs发生的多因素Logistic回归分析

为进一步分析影响irAEs发生的因素，本研究将表2中有统计学意义的NSE以及文献报道的可能影响irAEs发生的变量(如Ts、PLT和TK1[8－12])纳入多因素Logistic回归分析。结果(表3)显示，NSE是影响irAEs发生的独立因素($P=0.034$)。

表3　影响irAEs发生的多因素Logistic回归分析结果($\bar{x}\pm s$)

指标	非irAEs组(n=98)	irAEs组(n=32)	优势比(95%置信区间)	P
NSE/(μg/L)	21.4±5.6	32.7±3.2	1.02(1.00,1.04)	0.034
Ts/($\times10^9$ L^{-1})[8]	38.2±9.5	41.0± 9.0	1.02(0.97,1.06)	0.428
PLT/($\times10^9$ L^{-1})[9－10]	297.5±90.9	338.1±150.0	1.00(1.00,1.01)	0.233
TK1[11－12]	1.0±1.1	1.9±3.6	1.20(0.95,1.51)	0.131

2.3　irAEs发生风险预测指标的验证

基于上述结果，本研究以NSE作为预测irAEs发生风险的指标，运用ROC曲线对该指标的预测能力进行验证。结果(图2)显示，患者发生irAEs的AUC=0.626，位于0.5～1.00范围内，说明NSE有预测价值；敏感度为

0.72，特异度为0.52，ROC曲线距离基准线（虚线）较远，说明该模型的预测效果较好[9]，提示NSE可以识别样本的阳性和阴性结果，误判较少。这表明患者的基线NSE可以作为预测irAEs发生风险的指标。

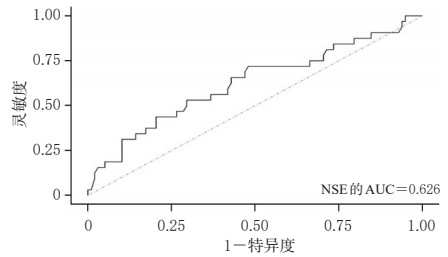


图2　预测irAEs发生的ROC曲线

3　讨论

近年来，ICIs的应用改变了小细胞肺癌患者的治疗现状。相比于化疗，ICIs的治疗效果更加显著，可为患者带来更大的生存获益，已成为广泛期小细胞肺癌的首选治疗方案[13]。然而，随着ICIs应用的增多，其所致的irAEs也逐渐引起临床的关注。ICIs在激活免疫细胞攻击肿瘤细胞的同时，还能通过免疫过表达造成机体器官损伤，严重时甚至会危及患者生命[14]。此外，临床实践还发现，即使在治疗结束后也可能发生irAEs，这极易导致治疗不及时。鉴于肿瘤-免疫系统相互作用的复杂性，探寻irAEs的临床特征和预测irAEs发生的标志物具有重要意义。

本研究共纳入130例患者，有32例患者发生了irAEs，发生率为24.6%，该结果与既往报道相似[15]。ICIs引起的irAEs几乎可影响所有的器官系统，以皮疹为代表的皮肤症状最为常见。本研究中，皮肤症状的发生率为8.4%，与文献报道结果相似[16]。在不同类型肿瘤患者中，肺癌患者使用ICIs后肺炎的发生风险可能更高[17]。而本研究中，患者的肺炎发生率为3.1%，提示在肺癌患者使用ICIs治疗时更需密切监测其肺炎发生的可能。研究发现，ICIs联合化疗引起3级及以上irAEs的总发生率为22.9%～73.2%[5]，而本研究中，3级及以上irAEs总发生率为13.8%，经治疗后均可缓解，未见有患者发生4～5级irAEs。这提示ICIs引起的irAEs发生率虽然较高，但整体可控。同时本研究结果显示，发生irAEs的患者在使用激素治疗时的不合理使用率为23.1%，这提示有部分医生还没有完全掌握irAEs的处理方法，需要加强学习，以保障患者用药的安全性。

ICIs所致的irAEs可发生在接受治疗后的任何时间，通常出现在治疗后的1～6个周期，以皮肤症状发生时间最早[11]。本研究中，irAEs发生的平均时间为治疗的第6个周期，最早为治疗的第1个周期（主要是皮肤症状），这与上述文献报道结果基本一致。因此，临床在使用ICIs治疗前，应检查患者的各个器官系统；治疗过程中，应严密监测irAEs的发生情况，比如从治疗的第1个周期开始关注皮肤毒性，治疗的第6个周期开始前监测甲状腺功能等，以提高患者用药安全。

有文献报道，非小细胞肺癌患者在免疫治疗前，WBC、淋巴细胞计数、SII、PLR、NLR、肿瘤坏死因子α等炎症标志物的基线水平以及T淋巴细胞等免疫指标均与irAEs的发生具有相关性[8－10]；年龄、Ki-67与乳腺癌患者的irAEs发生相关[11]。但也有研究认为，淋巴细胞计数、NLR等与irAEs的发生无关[12]。本研究分析也表明，上述这些指标均与irAEs的发生无关。因此，有关炎症标志物与irAEs发生的相关性结论尚需更多临床研究进一步探讨。

本研究结果显示，NSE是影响irAEs发生的独立因素。NSE是诊断小细胞肺癌的重要血清标志物之一，主要存在于神经元及神经元内分泌组织中，当细胞组织发生恶性病变时，血液中的NSE水平会升高[18]。但其在小细胞肺癌患者血清中过表达的机制尚不明确。考虑到NSE检测方法对患者创伤小，易获取，因此建议可将NSE作为预测irAEs发生的重要参考。

综上所述，ICIs所致的irAEs发生率较高，可累及全身各个器官系统，其中皮肤症状发生最早；NSE是影响irAEs发生的独立因素。但本研究为单中心、小样本、回顾性研究，且NSE作为irAEs预测因素时所得ROC曲线的特异度较低，故所得结论尚需更多大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4): 195-207.

[2] 赵喆，唐彦，朱惠娟，等. 免疫检查点抑制剂引发的免疫相关不良反应研究进展[J]. 临床药物治疗杂志，2022，20(6)：1-6.
ZHAO Z, TANG Y, ZHU H J, et al. Progress in immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Clin Med J, 2022, 20(6): 1-6.

[3] LI D J, XU X L, LIU J H, et al. Small cell lung cancer (SCLC) incidence and trends vary by gender, geography, age, and subcategory based on population and hospital cancer registries in Hebei, China: 2008-2017[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(8): 2087-2093.

[4] SINGH H, BEAVER J A, PAZDUR R. Immunotherapy

for patients with small-cell lung cancer-2 gains, 2 losses [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(1): 37-38.

[5] 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: 13.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity: 2023[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2023: 13.

[6] JING Y, YANG J W, JOHNSON D B, et al. Harnessing big data to characterize immune-related adverse events[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(4): 269-280.

[7] Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [EB/OL]. (2020-03-25) [2022-01-28]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

[8] HAVEL J J, CHOWELL D, CHAN T A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(3): 133-150.

[9] ZHENG F, MENG Q J, ZHANG L, et al. Prognostic roles of hematological indicators for the efficacy and prognosis of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced tumors: a retrospective cohort study[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 198.

[10] COSTANTINI A, TAKAM K P, JULIE C, et al. Plasma biomarkers screening by multiplex ELISA assay in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Cancers(Basel), 2020, 13(1): 97[2022-02-10]. https://www.mdpi.com/2072-6694/13/1/97. DOI: 10.3390/cancers13010097.

[11] PHILLIPS G S, WU J, HELLMANN M D, et al. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2746-2758.

[12] WANG Y H, ZONG B G, YU Y, et al. Ki67 index changes and tumor-infiltrating lymphocyte levels impact the prognosis of triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy[J]. Front Oncol, 2021, 11: 668610.

[13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南: 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 50.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) small-cell lung cancer: 2024[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2024: 50.

[14] 吴建辉, 储香玲, 王李强, 等. 中国肺癌患者真实世界免疫检查点抑制剂相关性肺炎的流行病学分析[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 469-477.
WU J H, CHU X L, WANG L Q, et al. Epidemiological analysis of real-world immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in Chinese patients with lung cancer [J]. China Oncol, 2022, 32(6): 469-477.

[15] TANG S Q, TANG L L, MAO Y P, 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.

[16] WANG Y C, ZHOU S H, YANG F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 1008-1019.

[17] 牛志成, 王雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 249-255.
NIU Z C, WANG L, WANG Z Y. Expert consensus on management of adverse reactions related to inhibitors at immune checkpoints[J]. J Hebei Med Univ, 2021, 42(3): 249-255.

[18] 吕明闯, 王红岩. 血清神经元特异性烯醇化酶、胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的表达意义[J]. 河南医学研究, 2022, 31(7): 1219-1222.
LYU M C, WANG H Y. Significance of expression of serum neuron specific enolase and progastrin-releasing peptide in small cell lung carcinoma[J]. Henan Med Res, 2022, 31(7): 1219-1222.

(收稿日期: 2024-06-19 修回日期: 2024-10-29)
(编辑: 陈 宏)