

卡瑞利珠单抗致少见免疫相关外展神经不良反应的药学监护

梁仁佩¹, 林冠², 赖章超¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第910医院肿瘤科 (福建泉州 362000)

2. 中国人民解放军联勤保障部队第910医院药剂科 (福建泉州 362000)

【摘要】 临床药师参与 2 例由卡瑞利珠单抗引发外展神经不良反应的多学科团队协作诊治。临床药师识别、分析外展神经不良反应发生原因并进行药学监护, 及时停用卡瑞利珠单抗, 进行规范糖皮质激素治疗, 同时对患者进行药学监护及用药教育。最终患者临床症状得到缓解。临床药师通过全程参与卡瑞利珠单抗相关外展神经不良反应的管理, 在治疗团队中提供药学监护以及为后续治疗提出个体化治疗方案发挥重要作用, 有利于提高患者药物治疗的安全性和有效性。

【关键词】 卡瑞利珠单抗; 外展神经; 药品不良反应; 药学监护

Pharmaceutical care of rare immune-related abducens nerve adverse events induced by camrelizumab

Ren-Pei LIANG¹, Guan LIN², Zhang-Chao LAI¹

1. Department of Oncology, The 910th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

2. Department of Pharmacy, The 910th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Corresponding author: Zhang-Chao LAI, Email: lzc0929@163.com

【Abstract】 Clinical pharmacists participated in the multiple disciplinary team treatment of 2 patients with immuno-associated abducens nerve palsy induced by camrelizumab. The clinical pharmacist identified and analyzed the causes of adverse reactions, timely suggested stopping camrelizumab and provided standardized treatment of glucocorticoid and summarized the treatment recommendations. Finally, the patients symptoms relieved significantly. Clinical pharmacists play an important role in the treatment of immuno-associated abducens nerve palsy induced by camrelizumab, suggestions on pharmaceutical care are provided for clinical drug use, to help improve the safety and efficacy of drug treatment.

【Keywords】 Camrelizumab; Abducens nerve palsy; Adverse drug reaction; Pharmaceutical care

程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 是重要的免疫检查点 (immune checkpoint) 之一。PD-1 抑制剂能够与 PD-1 结合并阻断 PD-1/ 程序性死亡受体配体-1 (PD-L1) 通路, 重新激活 T 细胞功能, 产生抗肿瘤免疫应答^[1-2]。卡瑞利珠单抗 (camrelizumab) 是我国自主研发的人源化 IgG 4κ 型 PD-1 单克隆抗体。多项临床试验已证实, 卡瑞利珠单抗可提高多种肿瘤患者生存期和无进展生存期, 故被广泛应用于临床。卡瑞利珠单抗在增强肿瘤免疫反应的同时, 也可能非特异性激活免疫系统, 引起免疫系统紊乱, 导致免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的发生^[3]。其中, 神经系统免疫相关不良反应 (neurologic irAEs, NirAEs) 是常见的不良反应, 但以中枢神经为主要靶器官, 外周神经系统不良反应相对少见, 尤其是外展神经不良反应罕见报道。外展神经不良反应临床上以外展神经麻痹为主, 常表现为患侧眼球无法外展, 呈内斜视, 可伴有复视、头晕、头痛等症状。本研究报道临床药师对 2 例卡瑞利珠单抗所致免疫相关外展神经系统不良反应患者进行药学监护的案例, 探讨免疫性外展神经系统不良反应的防治, 为临床安全使用卡瑞利珠单抗提供参考。本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院伦理委员会备案, 并取得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 病例 1

患者, 男, 54 岁, 既往“尘肺”病史, 目前未行治疗, 无不良反应史, 2017 年 11 月因“反复中上腹闷痛 4 月余”在外院诊断“贲门癌”, 行“贲门癌根治术”。术后病理: “食管胃交界处隆起型中分化腺癌, 肿物最大径约为 5 cm, 侵及浆膜下脂肪结缔组织, 侵犯脉管, 区域淋巴结未见转移”。术后未行抗肿瘤治疗。2018 年 2 月核磁共振成像 (MRI) 检查提示肝转移, 行局部转移病灶射频消融术, 同步口服阿帕替尼 500 mg, qd 靶向治疗。2018 年 7 月影像学疗效评价为疾病进展 (PD), 停用阿帕替尼。此后转诊至我院, 2018 年 7 月—2019 年 9 月先后予 DOF 方案 (多西他赛 + 奥沙利铂 + 氟尿嘧啶)、SP 方案 (替吉奥 + 洛铂)、肝动脉栓塞化疗术 (多西他赛 + 氟尿嘧啶)、IP 方案 (伊立替康 + 奈达铂)

等化疗方案多程治疗, 但复查 MRI 提示肝脏转移病灶逐渐增多增大, 疗效评价为 PD。2019 年 9 月 29 日、10 月 14 日、10 月 30 日改行“卡瑞利珠单抗 200 mg, ivd, d1+ 卡培他滨 1.5 g, po, bid, d1~14”治疗 3 周期。2019 年 11 月 2 日开始, 患者出现轻度右眼内斜, 症状逐渐加重, 11 月 5 日出现右眼视物模糊, 伴轻度头晕、乏力, 无发热、视物旋转、头痛、抽搐、意识障碍等, 当日收入院。入院诊断: ①贲门癌术后综合治疗后; ②右眼内斜待查。

入院查体: 可见右眼内斜, 向上、向下活动稍受限, 外展活动明显受限; 左眼外观、视力、活动正常, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 2.5 mm, 对光反射均灵敏。神经病理反射未引出。眼科专科查体: 双眼角膜透明, 前房清, 瞳孔圆, 晶体透明; 眼科相关辅助检查: 眼底、验光、眼压未见明显异常。临床医师与临床药师分析患者出现右眼内斜的原因: ①肿瘤脑转移; ②患者曾接受多程化疗及免疫治疗, 可能为药物导致的外周神经不良反应。

入院第 1 天, 血常规、C-反应蛋白 (CRP)、肝肾功能、电解质、凝血功能、心肌酶谱、甲状腺功能等指标均正常。第 2 天, 降钙素原 (PCT)、相关病毒抗体检测、自身免疫抗体检查正常, 颅脑、垂体 MRI 示: 未见明显肿瘤转移。初步排除颅脑转移, 考虑为药物引起的外周神经不良反应。请神经内科、眼科会诊, 诊断: 右眼外展神经麻痹。

根据常见不良事件分级评价标准 (CTCAE) 5.0 版^[4], 患者视物模糊、头晕等症状, 影响使用某些生活用具, 尤其是涉及较精细动作的生活工具, 如螺丝刀、指甲钳等, 属于影响自理性日常生活活动, 不良事件严重程度分级为 2 级。临床药师建议开始糖皮质激素治疗, 临床医师采纳。11 月 8 日开始, 给予醋酸泼尼松 50 mg, po, qd。服用激素后, 患者视物模糊、头晕、乏力逐渐好转, 但右眼内斜无明显好转, 患者要求出院, 遂于 11 月 12 日出院, 出院带药醋酸泼尼松片 50 mg, po, qd。临床医师和临床药师对患者进行用药教育, 告知醋酸泼尼松需要持续口服。11 月 19 日门诊随访, 患者视物模糊、头晕、乏力基本消失, 右眼内斜较前明显好转, 但还未完全恢复正常, 继续予醋酸泼尼松片 50 mg, po, qd 治疗。12 月 2 日, 患者右眼内斜恢复正常, 眼球活动正

常，再次入院，按原剂量行“卡瑞利珠单抗+卡培他滨”治疗。临床医师与临床药师讨论后，将醋酸泼尼松日剂量每周减少 5 mg，至日剂量为 5 mg，持续服用 1 个月后停药。服药期间予奥美拉唑 20 mg，po，bid 预防消化道溃疡。12 月 30 日再次给予“卡瑞利珠单抗”治疗 1 周期，随访至 2020 年 1 月，影像学检查疗效评价为 PD，临床医师予更换治疗方案，且未再使用其他 PD-1/PD-L1 抑制剂，右侧外展神经麻痹症状未再出现。

1.2 病例 2

患者，女，62 岁，既往“高血压病 3 级高危”病史，平素口服“苯磺酸氨氯地平片” $5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，血压控制尚可，波动于 114~143/81~95 mmHg，无不良反应史。2021 年 2 月因“上腹部间歇性闷痛不适 2 月”，诊断“胆囊颈癌伴多发淋巴结转移癌（锁骨上、肝门区、胰头周围、腹膜后多发淋巴结）”。2021 年 3—4 月行“胆囊管病灶及部分转移淋巴结伽马刀姑息治疗”，并于 5 月 27 日、6 月 17 日行“卡瑞利珠单抗 200 mg，ivd，d1+XELOX 方案（奥沙利铂 120 mg，ivd，d1+卡培他滨 1.5 g，po，bid，d1~14）”治疗 2 周期。治疗后患者上腹部闷痛明显减轻，无需口服止痛药物。6 月 25 日，患者逐渐出现右眼外展受限，伴视物重影、头晕，无畏寒、发热、头痛、呕吐、肢体偏瘫等，为进一步治疗而入院。入院诊断：①胆囊颈癌综合治疗后；②右眼外展受限待查。

入院查体：可见右眼呈内斜状态，右侧眼球外展明显受限，瞳孔对光反射灵敏，直径约 2.5 mm；左眼外观、视力、活动均正常。神经病理反射未引出。眼科专科查体：双眼角膜透明，前房清，瞳孔圆，晶体透明；眼科相关辅助检查：眼底、验光、眼压未见明显异常。查血常规、生化全套、PCT、CRP、凝血功能、心肌酶谱、甲状腺功能 3 项、相关病毒抗体检测、自身免疫抗体等结果均正常，颅脑 MRI 示：未见明显肿瘤转移。排除肿瘤颅脑转移，考虑为药物引起的外展神经不良反应。请神经内科、眼科会诊，诊断：右眼外展神经麻痹。

患者症状影响自理性日常生活活动，按 CTCAE 5.0 版标准，不良事件严重程度分级为 2 级（同病例 1）。临床药师建议开始糖皮质激素治疗，临床医师采纳。7 月 9 日开始，予醋酸泼尼松片 60 mg，po，qd+ 甲钴胺 0.5 mg，po，tid 治疗，

同时暂停化疗和免疫治疗。治疗第 3 天，患者感视物重影、头晕有所好转，治疗第 8 天，右眼外展受限稍好转，生活可自理。7 月 19 日予出院，出院带药醋酸泼尼松片 60 mg，po，qd。出院后电话随访，至 8 月初患者右眼外展受限明显好转。8 月 5 日患者右眼球活动基本恢复正常，8 月 7 日再次入院按原方案原剂量行下一周期抗肿瘤治疗。临床医师与临床药师讨论后，将醋酸泼尼松日剂量每周减少 5 mg，至日剂量为 5 mg，持续服用 1 个月后停药，服药期间予奥美拉唑 20 mg，po，bid 预防消化道溃疡。患者于 8 月 28 日、9 月 22 日、10 月 14 日继续该方案治疗 3 周期至病情进展，右侧外展神经麻痹症状也未再出现。

2 讨论

2.1 外周 NirAEs 的诊断与关联性分析

病例 1 自 2019 年 9 月开始，共使用 3 次卡瑞利珠单抗+卡培他滨治疗，末次用药时间为 10 月 30 日。11 月 2 日（距第 1 次用药后第 35 天）开始出现右侧外展神经麻痹症状，表现为右眼内斜，外展受限，伴右眼视物模糊，乏力。病例 2 使用卡瑞利珠单抗 2 周期后出现类似症状，2 例患者均排除脑转移，且血常规、PCT、相关病毒抗体检测、自身免疫抗体检测等结果均正常，排除感染、自身免疫性疾病，考虑患者出现的症状与药物相关。

临床药师对患者既往用药情况进行梳理，病例 1 当前使用化疗药仅有卡培他滨，卡培他滨常见不良反应为胃肠道反应、血液系统反应（骨髓抑制）、皮肤和黏膜反应（手足综合征）、疲劳、嗜睡等，神经系统症状发生率约 5%~10%，但更多表现为感觉异常、感觉迟钝、味觉紊乱、失眠症、小脑功能障碍、头痛、头晕等。病例 2 除了卡培他滨外，同时使用了奥沙利铂。奥沙利铂主要不良反应包括肝肾毒性、胃肠道反应、血液毒性、神经系统反应等。其中神经系统反应主要表现为周围神经病变、四肢尤其是指端感觉错乱、感觉迟钝、味觉障碍等；眼部反应更多表现为结膜炎、视觉灵敏度短暂性减退、视野紊乱及视神经炎等。本文中 2 例患者周围神经病变主要表现为右侧外展神经麻痹，临床症状主要为右眼内斜和外展功能受限，伴视物模糊，与卡培他滨、奥沙利铂所导致的神经病变性质不同，故考虑 2 例患者右眼

外展神经麻痹与卡瑞利珠单抗相关。免疫检查点抑制剂（ICIs）引起的免疫相关性外展神经麻痹较为罕见，国内外PD-1/PD-L1抑制剂如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗说明书中均未提及外展神经炎的不良反应。

文献^[5-7]报道了3例使用ICIs治疗后出现神经麻痹的不良反应，患者的颅脑MRI、脑脊液检查均无明显异常，临床表现以典型的周围性面神经麻痹为主，糖皮质激素治疗后预后较好。ICIs介导的外周神经炎，还表现为重症肌无力，Makarious等^[8]报道了23例ICIs相关的重症肌无力，其中13例接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗，4例接受细胞毒性T淋巴细胞相关抗原（CTLA-4）抑制剂治疗，3例为双抗联合治疗，临床表现包括肌肉无力、眼睑下垂、呼吸困难、炎性肌病（最常见的类型是坏死性自身免疫性肌炎、皮炎、多发性肌炎、眼眶肌炎、嗜酸性筋膜炎、免疫性心肌炎等^[9-13]）。

ICIs相关毒性的发生机制较复杂，目前认为可能有几种假说：①ICIs识别神经系统相关细胞上的靶分子（如CTLA-4、PD-1、PD-L1），通过细胞毒性作用机制或抗体抗原反应导致神经系统损伤；②神经系统副肿瘤综合征假说，即通过类似共抗原机制，ICIs可能与神经系统自身抗原产生交叉反应，导致出现神经系统相关症状^[14]。

各项研究中，关于NirAEs发生的时间报道不尽相同。既往一项研究^[15]显示，27例接受ICIs治疗后发生NirAEs的患者中，不良反应发生的中位时间为6周。Faje^[16]分析显示，使用ICIs后出现垂体炎的时间在治疗开始后2~3个月。另外，Spain等^[11]与Zimmer等^[17]2项研究表明，在接受ICIs治疗后发生irAEs的患者中，分别有80%和75%的患者irAEs发生于使用ICIs的前4个月内。由此提示临床在接受ICIs治疗的前4个月内应重点关注患者症状和体征，及时识别NirAEs。综上所述，本研究报道的2例患者出现神经系统受损症状与卡瑞利珠单抗使用存在明确的时间关系，并与NirAEs通常的发生时间一致。故认为2例患者的NirAEs很可能为卡瑞利珠单抗所致。

2.2 NirAEs的治疗及药学监护

NirAEs报道较少，尤其缺乏国内PD-1/PD-L1抑制剂致NirAEs的相关数据。目前NirAEs的最

佳治疗方案仍在探索中，治疗过程中仍有较多临床问题尚未解决，如免疫抑制药物选择、风险管理、症状不改善或复发时的处理、是否可重启免疫治疗等临床决策。

查阅相关ICIs毒性管理指南，无绝对对应的外展神经不良反应信息。根据2019年《免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应的临床诊治建议》中对单神经不良反应分级及治疗标准^[18]，严重程度可分为G1~G4级，G1：症状较轻，不限制日常生活，G2：轻度症状，影响日常生活（任意颅神经受累归为G2），G3：严重限制日常生活或呼吸受累，G4：危及生命，需要紧急治疗。G1级建议低剂量维持ICIs治疗，观察临床症状变化；G2级建议暂停ICIs治疗，监测症状变化或应用糖皮质激素 $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，并予对症治疗；G3级建议住院，暂停ICIs治疗，并应用大剂量糖皮质激素 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。病例1出现右眼内斜，外展受限，伴右眼视物模糊，影响日常生活，分级为G2级。治疗上建议暂停ICIs，同时可用甲泼尼松 $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或等效剂量其他糖皮质激素。如果症状严重，给予甲泼尼松 $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 冲击治疗，连续用药3~5d；同时给予免疫球蛋白 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，连续5d。如果病情持续进展，可给予利妥西单抗或者血浆置换。随着对ICIs毒性管理指南不断完善，病例2根据2021年美国临床肿瘤学会对周围NirAEs的分类分级及处理方法^[19]（表1），严重程度分为2级。本研究中2例患者症状均较轻，停药后给予口服醋酸泼尼松 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗。治疗药物选择、剂量及疗程均符合建议推荐。

因患者出院后需较长时间服用泼尼松片，在患者出院前，临床药师与临床医师对其进行用药教育：①告知患者严格按照医嘱用药，不可擅自停药、减量，避免神经系统症状复发及停药综合征的发生；②服用糖皮质激素时，应关注消化道出血风险，嘱患者注意是否出现消化系统相关症状，如返酸、黑便、呕血等，不适随诊，并给予质子泵抑制剂抑酸保护胃黏膜；③糖皮质激素会造成血糖升高，需定期监测血糖水平；④适当补充钙剂。

患者经泼尼松治疗后，右侧外展神经麻痹症状得到缓解，对于“能否重启免疫治疗，什么时机可以重启免疫治疗”这两个问题，临床药师与

表1 2021年美国临床肿瘤学会对NirAEs的分类分级及处理方法
Table 1. Classification and management of NirAEs by ASCO in 2021

分级	临床症状	处理方法
1级（轻度）	症状轻微，无神经功能障碍	小剂量ICIs并监测1周，若继续应用则需密切监测病情进展
2级（中度）	存在影响日常生活活动能力和神经功能（如疼痛但不伴肌无力或行走困难）的症状与体征，或脑神经受累症状	①症状改善至1级者可继续应用ICIs； ②症状仅轻度进展者可予泼尼松0.5~1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 治疗； ③以普瑞巴林或度洛西汀治疗神经
3~4级（重度）	自我护理受限，需他人帮助；存在限制行走或呼吸系统症状（如下肢无力、足下垂和快速上升的感觉障碍）	①永久性停用ICIs； ②住院治疗，并请神经科会诊； ③予甲泼尼龙2~4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，并参照吉兰-巴雷综合征管理

临床医师分别查阅 2019 年和 2021 年《CSCO 免疫检查点抑制及相关的毒性管理指南》^[20-21]，认为 2 例患者症状相对较轻，且常规推荐剂量的糖皮质激素治疗有效，不良反应已降至 ≤ G1 级（1 级），故决定重启免疫治疗。病例 1 于 2019 年 12 月 2 日再次入院时，右眼已恢复正常，12 月 4 日继续行“卡瑞利珠单抗 200 mg，ivd，d1 + 卡培他滨 1.5 g，po，bid，d1-14”治疗。因患者右眼球内聚已恢复，故在开始免疫联合化疗后，醋酸泼尼松逐步减量（日剂量每周减少 5 mg，减至 5 mg，持续服用 1 个月后停药）。患者 2 于 2021 年 8 月 5 日再次入院后查体其右眼活动已基本正常，8 月 7 日继续原抗肿瘤治疗方案，同样对醋酸泼尼松逐渐减量并随访。

2.3 小结与体会

本研究报道 2 例患者在使用卡瑞利珠单抗后出现外展神经系统症状，后予糖皮质激素治疗后症状明显缓解。卡瑞利珠单抗相关毒性可累及全身所有器官和组织。其中皮肤、甲状腺和肝脏毒性较为常见，而神经系统则较为少见，尤其是外展神经系统毒性。2 例患者的诊治过程中，临床药师从不良反应分级、治疗药物选择、剂量调整、治疗药物不良反应管理及治疗效果随访等方面协助临床医师进行治疗决策，并给予全程药学监护，采取适宜的毒性管理措施，选择合适的治疗药物，体现药学服务价值。

参考文献

1 Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
2 Wang J, Su S, Li J, et al. Efficacy and safety of

camrelizumab monotherapy and combination therapy for cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 695512. DOI: 10.3389/fonc.2021.695512.
3 Markham A, Keam SJ. Camrelizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361. DOI: 10.1007/s40265-019-01167-0.
4 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events(CTCAE) Version5.0[S]. 2017.
5 Zecchini JM, Kim S, Yum K, et al. Development of bell's palsy after treatment with ipilimumab and nivolumab for metastatic melanoma: a case report[J]. *J Immunother*, 2018, 41(1): 39-41. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000184.
6 Altman AL, Golub JS, Pensak ML, et al. Bilateral facial palsy following ipilimumab infusion for melanoma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153: 894-895. DOI: 10.1144/0194599815606701.
7 Numata S, Iwata Y, Okumura R, et al. Bilateral anterior uveitis and unilateral facial palsy due to ipilimumab for metastatic melanoma in an individual with human leukocyte antigen DR4: a case report[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(1): 113-114. DOI: 10.1111/1346-8138.13779.
8 Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 128-136. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.041.
9 Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74: 1216-1222. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1912.
10 Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2: 234-240.

- DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4368.
- 11 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. DOI: 10.1093/annonc/mdw558.
 - 12 Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(11): 1751–1763. DOI: 10.1002/acr.23177.
 - 13 Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): e985–e994. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006124.
 - 14 Yshii LM, Hohlfeld R, Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune check point inhibitors: status and perspectives[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 755–763. DOI: 10.1038/neneurol.2017.144.
 - 15 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
 - 16 Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights[J]. *Pituitary*, 2016, 19(1): 82–92. DOI: 10.1007/s11102-015-0671-4.
 - 17 Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 210–225. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
 - 18 史佳宇, 牛婧雯, 沈东超, 等. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应的临床诊治建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 10(22): 633–638. [Shi JY, Niu JW, Shen DC, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for adverse reaction in the nervous system related to immune checkpoint inhibitor[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 10(22): 633–638.] DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.05.
 - 19 Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4073–4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440.
 - 20 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 主编. 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 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 86–89.
 - 21 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 主编. 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 (2021 版) [M]. 北京人民卫生出版社, 2021: 130–134.

收稿日期: 2023 年 01 月 29 日 修回日期: 2023 年 05 月 30 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕