

# 帕博利珠单抗致重度免疫相关性溃疡性结肠炎1例

邹金金, 张纪良, 李 妮, 刘定义

成都市第七人民医院/成都医学院附属肿瘤医院肿瘤科(成都 610041)

**【摘要】** 1 例 57 岁男性晚期肺鳞癌患者接受 5 周期帕博利珠单抗联合化疗及 1 周期单药帕博利珠单抗治疗后出现严重腹泻、腹痛及血便, 结合肠镜及组织病理学检查结果诊断为结肠炎。考虑为帕博利珠单抗所致的重度免疫相关性溃疡性结肠炎, 暂停免疫治疗, 给予足量糖皮质激素治疗, 2 d 后患者腹痛、腹泻明显好转, 15 d 后腹痛、腹泻缓解。对帕博利珠单抗相关不良反应的文献进行复习, 进一步分析免疫相关性肠炎的危险因素、临床特点及治疗策略, 提高帕博利珠单抗临床应用的安全性。

**【关键词】** 帕博利珠单抗; 肺鳞癌; 重度免疫相关性溃疡性结肠炎; 药品不良反应

## A case of severe immune-related ulcerative colitis caused by pembrolizumab

Jin-Jin ZOU, Ji-Liang ZHANG, Ni LI, Ding-Yi LIU

Department of Oncology, Chengdu Seventh People's Hospital/ Affiliated Cancer Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Ding-Yi LIU, Email: Liudingyi7979@126.com

**【Abstract】** A 57-year-old male patient with advanced lung squamous cell carcinoma developed severe diarrhea, abdominal pain and bloody stool after receiving 5 cycles of pembrolizumab combined chemotherapy and 1 cycle of single drug pembrolizumab combined with the results of colonoscopy and histopathology, it was diagnosed as colitis, which was considered as severe immune related ulcerative colitis caused by pembrolizumab. After suspending immunotherapy and receiving sufficient glucocorticoid treatment, the patient's abdominal pain and diarrhea significantly improved 2 days later, and relieved 15 days later. In order to improve the safety of the clinical application of pembrolizumab, risk factors, clinical characteristics and treatment of immune associated colitis induced by pembrolizumab were further analyzed by reviewing the literature of the adverse reactions related to it.

**【Keywords】** Pembrolizumab; Lung squamous cell carcinoma; Severe immune-related ulcerative colitis; Adverse drug reactions

近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现使恶性肿瘤治疗取得了突破性进展, 主要包括程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂、程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1)

和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原肿瘤 4 (CTLA-4) 抑制剂。帕博利珠单抗是一种 PD-1 人源化单克隆抗体, 可与 T 细胞上的 PD-1 受体的配体 PD-L1 和程序性死亡蛋白配体 2 (PD-L2) 结合, 解除

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311015

基金项目: 四川省成都市医学科研课题项目 (2022159)

通信作者: 刘定义, 主任医师, Email: Liudingyi7979@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

PD-1 通路介导的免疫应答抑制, 恢复肿瘤特异性 T 细胞免疫, 从而杀伤肿瘤细胞, 已被美国食品药品监督管理局及我国国家药品监督管理局批准用于非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤等多种恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。ICIs 在增强抗肿瘤免疫应答的同时, 也非特异性地激活免疫系统, 从而导致免疫相关不良反应 (immune-related adverse effects, irAEs)。ICIs 相关性肠炎是最常见的 irAEs 之一, 大多数为轻度反应<sup>[3-5]</sup>, 重度的 ICIs 相关性溃疡性结肠炎较罕见。本文报道 1 例应用帕博利珠单抗联合化疗发生重度 ICIs 相关性溃疡性结肠炎的病例, 分析其发病特点和诊疗经过, 以提高临床医师对重度 ICIs 相关性肠炎的识别和处理能力。本报道内容不涉及敏感个人信息或者商业利益, 经成都市第七人民医院伦理委员会讨论予以免除伦理审查。

## 1 病例资料

患者, 男, 57 岁, 身高 170 cm, 体重 57 kg; 因确诊右肺鳞癌 1 年余, 腹痛、腹泻 9 d, 于 2021 年 4 月 21 日收入我院肿瘤科。2019 年 8 月患者因咳嗽、咯痰 3 个月, CT 示右肺门占位, 纤支镜活检病理查见低分化鳞癌, PD-L1 (+, 约 10%), 完善相关检查后诊断为右肺门低分化中央型鳞癌伴肺门、纵隔淋巴结及双肺转移 cT4N3M1-IV 期, 肺癌基因检测阴性。2019 年 8 月 15 日—12 月 7 日行 5 周期紫杉醇 + 顺铂方案化疗。2020 年 1 月复查疾病进展, 行左肺转移病灶放疗 30 Gy/10 F。2020 年 4 月 19 日—7 月 26 日行 4 周期吉西他滨联合贝伐珠单抗治疗, 2020 年 8 月复查提示左肺门病灶增大, 疾病进展。与患者及其家属充分沟通, 拟行三线帕博利珠单抗免疫治疗联合白蛋白紫杉醇化疗, 基于 KEYNOTE-010 研究结果<sup>[6]</sup>, 结合患者的经济原因, 患者要求使用基于  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (每 3 周 1 次) 计算的 100 mg 剂量的帕博利珠单抗。2020 年 9 月 9 日—2021 年 3 月 11 日行 5 周期白蛋白紫杉醇 (400 mg, ivd, d1) 化疗联合帕博利珠单抗 (100 mg, ivd, d1, 3~4 周为 1 个周期) 免疫治疗, 期间疗效评价稳定。2021 年 4 月 3 日予以第 6 周期单药帕博利珠单抗 (100 mg, ivd, d1) 免疫治疗。4 月 12 患者进食不洁食物后出现严重腹泻, 为水样便及稀便, 伴大便带血及黏液, 15~20 次/d, 伴轻中度下腹痛、乏力、纳差、尿少, 无发热、寒颤, 在家自服“蒙

脱石散、左氧氟沙星片”治疗, 效果差, 近 1 个月体重下降 3 kg。否认高血压、糖尿病及免疫系统疾病等病史, 无食物、药物过敏史。吸烟史 30 年, 平均 20 支/d, 无饮酒史。

入院体检: T 36.5℃, P 110 次/min, R 20 次/min, BP 90/65 mmHg; 神志清楚, 精神稍差, 营养中等, 皮肤色泽贫血貌, 皮肤黏膜未见黄染, 皮肤弹性差。双肺呼吸音稍粗, 未闻及干湿性啰音。心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。全腹软, 左下腹压痛, 无反跳痛及肌紧张, 腹部未触及包块, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音增强。实验室检查: 白细胞计数 (WBC)  $6.88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , 中性粒细胞计数 (N)  $2.72 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  (39.6%), 嗜酸性粒细胞计数 (E)  $2.03 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , 血红蛋白 (Hb)  $89 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血小板计数 (Plt)  $254 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ; 白蛋白  $26.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 天冬氨酸转氨酶 (AST)  $29 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 丙氨酸转氨酶 (ALT)  $20 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肌酐  $223 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 尿酸  $888 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肾小球滤过率  $27 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 钠  $128.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 钙  $2.07 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 降钙素原  $0.06 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。大便常规检查示: 粪便颜色为黄色, 粪便性状为黏液水样, WBC 30~50 个/HP, 红细胞计数 (RBC) 15~20 个/HP, 吞噬细胞、原虫、霉菌未查见, 球杆比 1:8, 潜血试验阳性。腹部 CT 示: 部分结肠壁肿胀。

入院后初步考虑肠道感染可能, 经验性给予哌拉西林钠他唑巴坦 4.5 g, q12 h, 同时给予蒙脱石散止泻、地衣芽孢杆菌活菌胶囊调节肠道菌群、补液等治疗, 4 月 24 日复查血常规: WBC  $4.92 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , N  $3.64 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , E  $0.01 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , Hb  $85 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , Plt  $213 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ; 肝肾功能: AST  $16 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , ALT  $11 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 白蛋白  $28 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肌酐  $70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 尿酸  $383 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肾小球滤过率  $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。但患者腹泻、腹痛、血便等症状无好转。4 月 26 日大便培养阴性, 呼吸道病毒检查阴性, 肠镜检查示: 整个结直肠黏膜充血、肿胀、糜烂, 可见点状分布溃疡, 距肛约 35 cm 远端见脓性分泌物。4 月 27 日病理结果示: (乙状结肠) 黏膜重度慢性炎, 固有层内腺体见减少, 大量中性粒细胞浸润并隐窝脓肿形成; (直肠) 黏膜重度慢性炎, 固有层内腺体见减少, 腺体分支, 排列规则, 大量中性粒细胞浸润并隐窝脓肿形成。

请临床药师及消化内科会诊讨论后,考虑为帕博利珠单抗所致的重度免疫相关性结肠炎、溃疡性结肠炎(重度)。停用哌拉西林钠他唑巴坦,患者家属拒绝使用英夫利昔单抗,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 100 mg, ivd, qd, 法莫替丁 20 mg, ivd, qd, 并予以禁食、禁饮、补液、静脉营养、纠正电解质紊乱等支持治疗。4月29日患者腹泻明显好转,次数减少,约 8~9 次/d。5月3日将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠减量为 80 mg, ivd, qd。5月11日腹泻完全缓解,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠减量为 60 mg, 5月18日改为甲泼尼龙片 40 mg, 患者好转出院。嘱患者出院后第 1 周口服甲泼尼龙片 40 mg, qd, 第 2 周减量为 20 mg, qd, 第 3 周 12 mg, qd, 此后每周减量 4 mg 直至停药,同时嘱患者补充维生素 D 和钙剂。患者于 2021 年 10 月 22 日因肺部肿瘤进展出现剧烈咳嗽致大咯血死亡。

## 2 讨论

### 2.1 帕博利珠单抗不良反应关联性分析

该患者应用帕博利珠单抗后出现严重腹泻、腹痛、血便等重度免疫相关性溃疡性结肠炎不良反应,根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》<sup>[7]</sup>中关联性评价的 5 条标准,符合评价标准中的 4 条:①用药与该反应出现的时间顺序是合理的:患者在首次使用帕博利珠单抗 7 个月 after 出现重度溃疡性结肠炎症状;②该反应与已知的 ICI 不良反应相符合:免疫性肠炎是 ICI 已知的常见不良反应;③停药后,该反应逐渐减轻并消失:患者停止采用帕博利珠单抗且大剂量激素治疗后溃疡性结肠炎症状逐渐好转并消失;④该反应无法用合并用药、患者疾病进行合理解释:白蛋白紫杉醇说明书中提及使用该药可出现 N 减少引起结肠炎,但患者无发热, WBC 及 N 均在正常范围内,呼吸道病毒抗体检测阴性,大便培养阴性,腹部 CT 及结肠镜检查未见确切肿瘤征象,抗菌药物治疗无效,故排除肠道感染和肿瘤肠道转移,使用大剂量激素治疗后效果显著,符合 ICI 的毒性管理。因此,该患者溃疡性结肠炎不良反应与帕博利珠单抗的关联性评定为很可能相关,不良反应分级为 3 级。

### 2.2 ICI 相关性肠炎的临床特点

ICI 相关性肠炎是最常见、最严重的不良

反应之一<sup>[8]</sup>, PD-1 抑制剂所致结肠炎的发生率为 0.3%~3.4%, CTLA-4 抑制剂的发生率更高,为 8.4%~11.3%<sup>[9-10]</sup>,免疫联合治疗者发生率可达 14%<sup>[11]</sup>。PD-1 抑制剂所致结肠炎中位发病时间为用药后 25.4 周(范围:0.6~119.9 周),较 CTLA-4 抑制剂和免疫联合治疗者发生晚<sup>[12]</sup>。本例患者间断使用帕博利珠单抗,免疫相关性溃疡性结肠炎发生于首次用药后 7 个月(28 周),由于 ICI 的半衰期较长,帕博利珠单抗的半衰期为 22 d,完全清除通常需要 3 个月,因此即使 ICI 停药后仍有可能出现严重的消化道 irAEs。

ICI 相关性结肠炎主要临床症状是腹泻、腹痛、便血、恶心等,通常症状为轻中度,但严重者特别是在诊断延误的情况下可导致结肠穿孔甚至死亡。Collins 等<sup>[8]</sup>将 PD-1 抑制剂相关性胃肠道毒性分为 4 种类型:急性结肠炎(40%)、镜下结肠炎(35%)、上消化道炎症(20%)和假性肠梗阻(5%)。内镜下病变常表现为呈斑片状分布的红斑、管腔黏膜糜烂、出血和溃疡。组织病理学表现以中性粒细胞浸润和隐窝脓肿为特征,半数患者有淋巴细胞浸润和细胞凋亡增加,较少形成肉芽肿。

研究<sup>[13]</sup>表明,药物剂量的增加、合并自身免疫性疾病及使用非甾体类药物可增加 ICI 相关性肠炎的发生风险。基线粪便微生物群如厚壁菌门细菌的定植<sup>[14]</sup>和某些白细胞介素或趋化因子相关基因<sup>[15]</sup>可能可以预测 ICI 相关性肠炎的发生。

### 2.3 ICI 相关性肠炎的毒性管理

《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021 版)》<sup>[16]</sup>将免疫相关性胃肠毒性分为 5 级:G1 级:无症状或腹泻 ≤ 4 次/d; G2 级:有腹痛、大便黏液或带血,腹泻频率 4~6 次/d; G3 级:有剧烈腹痛、大便习惯改变或腹膜刺激征,腹泻频率 ≥ 7 次/d; G4 级:症状危及生命,需要紧急干预治疗; G5 级:与毒性相关的死亡。本例患者为 G3 级。

国内外发布的 ICI 相关毒性管理指南<sup>[16-18]</sup>推荐的免疫相关性肠炎治疗原则为:G1 级:使用止泻药物、口服补液及低纤维饮食进行支持治疗,可继续 ICI 治疗; G2 级:暂停使用 ICI,无需等待结肠镜检查即可加用口服泼尼松 1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,如 48~72 h 激素治疗无改善或加重,增加泼尼松的剂量至 2 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>;考虑加用英夫利昔单抗;

G3~G4级：静脉使用甲泼尼龙  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ；静脉用糖皮质激素治疗有反应的患者建议在 3~5 d 内改为口服<sup>[8]</sup>，如 48 h 激素治疗症状无改善、激素停药 1 个月内或减量期间复发的患者推荐联合英夫利西单抗，英夫利西单抗治疗无效者可使用维多珠单抗<sup>[19]</sup>。G3 级患者暂停 ICI 治疗，G4 级患者则永久停用 ICI 治疗。研究<sup>[20]</sup>发现粪菌移植也可有效治疗难治性免疫相关性肠炎。

该患者入院前进食不洁食物后出现严重腹泻，伴腹痛、血便、体重减轻，降钙素原升高，大便检查提示 WBC 及 RBC 明显增多，大便培养结果未出之前不能完全排除肠道感染，因此经验性使用抗菌药物抗感染，但抗菌药物治疗无效。结合大便培养结果、腹部 CT、结肠镜检查和组织病理结果，诊断为重度 ICI 相关性溃疡性结肠炎，用足量糖皮质激素治疗 2 d 症状明显好转，激素治疗 15 d 症状缓解，减量期间肠炎症状未复发，但该患者免疫性溃疡性结肠炎的处理仍存在以下不足：①免疫性肠炎的识别较晚：患者使用帕博利珠单抗期间出现腹痛、腹泻、血便症状，院外自行使用止泻药物和口服抗菌药物治疗效果差，虽患者是进食不洁食物后起病，但入院后在肠道感染证据不足及排除肿瘤肠道转移的情况下应首先考虑免疫相关性结肠炎；②糖皮质激素治疗的启用较晚：当排除感染、肿瘤相关等因素，考虑 G2 及以上级别免疫性结肠炎时，无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗，延迟使用 ( $> 5 \text{ d}$ ) 会影响 irAEs 的治疗效果<sup>[21]</sup>。因此，在运用 ICI 过程中，对于出现腹泻、腹痛、血便的患者，应首先高度警惕和早期识别免疫相关性肠炎，及时启动激素治疗，以免造成误诊延误治疗。使用糖皮质激素治疗时，应足量及逐步减量；大剂量使用糖皮质激素（泼尼松  $> 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）或长期使用糖皮质激素（泼尼松  $> 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续 4 周以上）的患者，如果粪便隐血持续时间  $> 3 \text{ d}$  或正在使用非甾体类抗炎药或抗凝药物，推荐同时使用质子泵抑制剂或 H2 受体拮抗剂预防胃肠道不良反应<sup>[22-24]</sup>；长期使用糖皮质激素的患者有发生骨质疏松的风险，推荐补充钙剂和维生素 D 预防骨质疏松症<sup>[23, 25]</sup>，并应警惕糖皮质激素导致的糖尿病、感染和高容量负荷等不良反应的发生。

## 2.4 小结

随着 ICI 在临床的广泛应用，临床医师需重

点关注 irAEs，对于有腹痛、腹泻、血便的患者，应高度警惕重症免疫相关性结肠炎，早期识别、及时诊断、全面评估并及时予以足量糖皮质激素治疗，提高使用 ICI 的安全性和有效性，改善患者的预后。

## 参考文献

- 1 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识 (2020 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235. [Zhou CC, Wang J, Wang BC, et al. Chinese experts consensus on immune checkpoint inhibitors for Non-small Cell Lung Cancer (2020 Version) [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2021, 24(4):217-235.] DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.13.
- 2 Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001[J]. Ann Oncol, 2019, 30(4): 582-588. DOI: 10.1093/annonc/mdz011.
- 3 Shieh AC, Guler E, Pfau D, et al. Imaging and clinical manifestations of immune checkpoint inhibitor-related colitis in cancer patients treated with monotherapy or combination therapy[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(10): 3028-3035. DOI: 10.1007/s00261-019-02334-3.
- 4 Anstadt EJ, Chu B, Yegya-Raman N, et al. Moderate colitis not requiring intravenous steroids is associated with improved survival in stage IV melanoma after anti-CTLA4 monotherapy, but not combination therapy[J]. Oncologist, 2022, 27(9): 799-808. DOI: 10.1093/oncolo/oyac108.
- 5 Ohwada S, Ishigami K, Akutsu N, et al. Pharmacological treatments available for immune-checkpoint-inhibitor-induced colitis[J]. Biomedicines, 2022,10(6). DOI: 10.3390/biomedicines10061334.
- 6 Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14): 1580-1590. DOI: 10.1200/JCO.19.02446.
- 7 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 (征求意见稿) [S]. 2016.
- 8 Collins M, Soularue E, Marthey L, et al. Management of patients with immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis: a systematic review[J]. Clin Gastroenterol

- Hepatol, 2020, 18(6): 1393–1403. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.01.033.
- 9 De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 312–318. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.
- 10 Tandon P, Bourassa-Blanchette S, Bishay K, et al. The risk of diarrhea and colitis in patients with advanced melanoma undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Immunother*, 2018, 41(3): 101–108. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000213.
- 11 Zhang B, Wu Q, Zhou YL, et al. Immune-related adverse events from combination immunotherapy in cancer patients: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 292–298. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.08.014.
- 12 Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, et al. Clinical characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy[J]. *OncoImmunology*, 2018, 8(1): e1524695. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1524695.
- 13 Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4): 395–401. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv227.
- 14 Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 2012. DOI: 10.1093/annonc/mdz224.
- 15 Friedlander P, Wood K, Wassmann K, et al. A whole-blood RNA transcript-based gene signature is associated with the development of CTLA-4 blockade-related diarrhea in patients with advanced melanoma treated with the checkpoint inhibitor tremelimumab[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 90. DOI: 10.1186/s40425-018-0408-9.
- 16 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 (2021 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 60–63.
- 17 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230–241. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012.
- 18 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387–405. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0020.
- 19 Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 142. DOI: 10.1186/s40425-018-0461-4.
- 20 Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804–1808. DOI: 10.1038/s41591-018-0238-9.
- 21 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255–289. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0013.
- 22 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. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- 23 Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217–1238. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- 24 柏愚, 李延青, 任旭, 等. 应激性溃疡防治专家建议 (2018 版) [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(42): 3392–3395. [Bai Y, Li YQ, Ren X, et al. Expert suggestions on prevention and treatment of irritability ulcer (2018 Edition) [J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(42): 3392–3395.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.003.
- 25 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(36): 4073–4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440.

收稿日期: 2023 年 03 月 08 日 修回日期: 2023 年 07 月 11 日  
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡