

仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗肝细胞癌致结肠炎迅速进展 1 例



马进原^{1,2}, 王 珮¹, 朱全刚², 王正昕³, 陶一峰³, 邱晓燕¹

1. 复旦大学附属华山医院药剂科 (上海 200040)
2. 同济大学附属上海皮肤病医院药剂科 (上海 200443)
3. 复旦大学附属华山医院普外科肝移植中心 (上海 200040)

【摘要】 1 例 62 岁男性因肝细胞癌口服酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 仑伐替尼, 1 周后出现水样腹泻, 每天 2~3 次。此后, 患者接受第 1 剂替雷利珠单抗后 20 余天, 腹泻渐加重, 每日约 40 次, 停用仑伐替尼, 接受第 2 剂替雷利珠单抗, 腹泻无明显缓解, 对症治疗后减轻。重启仑伐替尼, 腹泻再次加重, 结肠镜检查诊断为急性结肠炎伴全结肠糜烂, 推测为程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂所致免疫相关性结肠炎。患者停药入院接受肝移植后, 给予免疫抑制剂抗移植排斥反应, 腹泻逐渐痊愈。PD-1 抑制剂引起的腹泻程度通常较轻, 本例患者最初由 TKI 引起轻度腹泻, 在给予第 1 剂 PD-1 抑制剂后迅速发展为严重结肠炎。TKI 和 PD-1 抑制剂联合应用增加不良反应发生风险及其机制值得进一步探讨。

【关键词】 酪氨酸激酶抑制剂; 程序性细胞死亡受体 1 抑制剂; 免疫相关不良反应; 免疫相关结肠炎; 病例报告

Rapid progression of colitis caused by lenvatinib combined with tislelizumab for hepatocellular carcinoma treatment: a case study

MA Jinyuan^{1,2}, WANG Bei¹, ZHU Quangang², WANG Zhengxin³, TAO Yifeng³, QIU Xiaoyan¹

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China
2. Department of Pharmacy, Shanghai Skin Disease Hospital of Tongji University, Shanghai 200443, China
3. Department of General Surgery, Liver Transplant Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: QIU Xiaoyan, Email: xyqiu@163.com

【Abstract】 A 62-year-old man with hepatocellular carcinoma began to take tyrosine kinase inhibitor (TKI) lenvatinib orally. After taking the medicine for a week, the patient developed watery diarrhea 2 to 3 times a day. The patient received the first dose of tislelizumab. After 20 days, the patient's diarrhea worsened, nearly 40 times a day. Lenvatinib was discontinued and the second dose of tislelizumab was received, while the diarrhea was not significantly relieved. Treatments were given upon the symptoms and diarrhea was alleviated so that lenvatinib was restarted, diarrhea aggravated again and the drug was discontinued. Acute colitis complicated with colon erosion was diagnosed by colonoscopy which was presumed to be

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305080

通信作者: 邱晓燕, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: xyqiu@163.com

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

immune-associated colitis caused by programmed cell death protein 1 (PD-1). The patient was admitted to hospital for liver transplantation. After the administration of immunosuppressive drugs against graft rejection, the diarrhea gradually cleared. Diarrhea caused by anti-PD-1 antibody is usually mild. In this case, mild diarrhea caused by TKI developed rapidly into severe colitis after the first dose of anti-PD-1 antibody. Mechanism of the increasing rate of adverse effect caused by the combined use of TKI and anti-PD-1 antibodies worth further discussion.

【Keywords】 Tyrosine kinase inhibitor; Anti-PD-1; Immune-related adverse reactions; Immune-related colitis; Case report

肝细胞癌已成为全球第四大癌症相关死亡原因^[1]。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 在肝癌的系统治疗中一直发挥着重要作用。仑伐替尼是一种口服多靶点 TKI, 主要抑制血管内皮生长因子受体 (VEGF) 1~3 和成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 1~4, 血小板衍生生长因子受体- α (PDGFRA)、*RET* 和 *KIT* 原癌基因也是其作用靶点^[2]。2018 年的研究^[3] 显示仑伐替尼的中位总生存期 (OS) 不劣于索拉非尼。TKI 和免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的联合应用更是极大地提高了肝癌的客观缓解率 (ORR)。替雷利珠单抗是一种程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂。RATIONALE-208 临床研究第 2 阶段报告替雷利珠单抗 ORR 达到 13.3%^[4], 因此被批准用于既往至少接受过一类系统治疗的肝细胞癌患者。

目前已报道的 TKI 和 ICIs 的不良反应有腹泻和结肠炎, 然而鲜有研究报告两药联合治疗导致严重腹泻和结肠炎的风险。本研究报道 1 例仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗肝细胞癌致结肠炎迅速进展的案例, 并对药品不良反应的发生机制、风险与处理进行概述, 旨在为临床安全用药提供参考。本研究已取得患者的书面知情同意。

1 病例资料

患者男, 62 岁, 身高 161 cm, 体重 50 kg, 既往体健, 否认药物食物过敏史。2021 年 8 月 2 日出现无诱因性右上腹疼痛, 8 月 5 日外院检查, 上腹部核磁共振增强示: 肝左外叶, 右肝前上段、右肝后下段占位, 肝右叶前上段较大者大小约 3.7 cm × 4.3 cm, 考虑肝细胞癌; 肝脏多发小结节, 考虑再生结节可能; 肝硬化、脾肿大; 食道下段、胃周、脾静脉曲张, 腹腔少许积液。胸

部 + 上腹部 CT 检查示: 肝右叶多发占位, 建议增强检查; 肝硬化、脾肿大。诊断为肝细胞癌, 2021 年 8 月 10 日在外院接受经导管动脉栓塞术, 8 月 12 日开始口服甲磺酸仑伐替尼胶囊 [卫材 (中国) 药业有限公司, 批号: 133238] 4 mg · d⁻¹。服药 1 周后, 患者出现水样腹泻, 每日 2~3 次, 不伴有发热、恶心、呕吐。8 月 31 日, 给予替雷利珠单抗注射液 [百济神州 (上海) 生物科技有限公司, 批号: G202105018] 200 mg, ivd。用药后 20 余天, 患者腹泻渐加重, 每日约 40 次, 多为棕黄色, 量少, 偶见黑便, 粪便潜血检测呈阳性。9 月 23 日患者继续于外院门诊就诊, 考虑为仑伐替尼引起腹泻的进展, 予停用仑伐替尼, 同日静脉滴注第 2 剂替雷利珠单抗 (200 mg), 但腹泻无明显缓解。10 月 3 日因腹泻难以耐受入院, 查血培养阴性, 粪便检测未发现伤寒沙门菌、志贺菌、副溶血性弧菌。给予盐酸洛哌丁胺胶囊 4 mg, po, tid 对症治疗, 腹泻减轻至每日 7~8 次, 为棕黄色水样便。10 月 6 日, 停用洛哌丁胺, 再次给予仑伐替尼 4 mg, po, qd, 腹泻再次加重至每日 20 余次, 仍为棕黄色水样便。10 月 8 日再次停用仑伐替尼, 停药后腹泻仍无明显缓解。10 月 8 日, 粪便潜血试验: ++, 红细胞: 17~38 个/HP, 白细胞: 7~9 个/HP, 荧光染色显示无霉菌。艰难梭菌检测、粪便培养、巨细胞病毒 DNA 聚合酶链式反应试验、卵子和寄生虫检查均为阴性。10 月 22 日结肠镜检查示: 横结肠、降结肠、乙状结肠及直肠黏膜粗糙、糜烂、水肿, 黏膜质脆, 触之易出血, 血管纹理模糊, 未见溃疡及新生物。诊断为急性结肠炎伴全结肠糜烂。推测为 PD-1 抑制剂所致免疫相关性结肠炎。给予甲泼尼龙 20 mg, iv, qd, 美沙拉嗪颗粒 0.5 g, po, tid。患者仍腹泻每日 20 余次。11 月 6 日患者转入复

旦大学附属华山医院接受肝移植术，术后给予甲泼尼龙 80 mg, ivd, qd, 同时给予他克莫司胶囊 0.5~1.5 mg, po, q12h (维持他克莫司血药浓度为 10~15 ng · mL⁻¹) 和吗替麦考酚酯 360 mg, po,

q12h 抗移植排斥反应，腹泻渐减少至每日 7~8 次，2 周后腹泻痊愈，患者于 2021 年 11 月 25 日出院。患者使用 TKI 和 ICI, 与腹泻、结肠炎不良反应的发生发展时间轴见图 1。

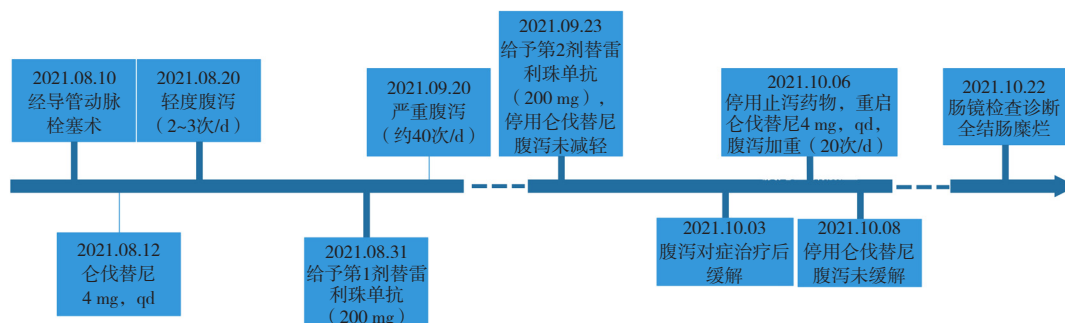


图1 病例用药情况与不良反应的发生与发展

Figure 1. Medication use of cases and occurrence and development of adverse effect

2 讨论

2.1 仑伐替尼不良反应关联性评价

根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准^[5]，对该不良反应与可疑药物仑伐替尼的关联性进行分析评价：①仑伐替尼引起腹泻的中位时间尚无报道，患者服用仑伐替尼后出现轻度腹泻，具有时间相关性；②仑伐替尼的腹泻不良反应占其已报告不良反应的 39%^[6]，欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会建议在其药品说明书中增加罕见不良反应结肠炎^[7]，故该反应符合该药已知的不良反应类型；③患者服用仑伐替尼后出现轻度腹泻，停药未减轻，重新启用仑伐替尼后腹泻加重，但腹泻再次加重不排除与止泻对症治疗的停止相关，患者停用仑伐替尼，接受肝移植和免疫抑制剂抗移植排斥反应治疗后，不良反应症状痊愈；④此后患者未再次使用可疑药品，不良反应未再发生；⑤患者无药品和其他食物过敏史，该反应与病情进展无关，但可能与联用的替雷利珠单抗有关。综上所述，该不良反应与仑伐替尼的关联性评价结果为“可能”。

2.2 仑伐替尼不良反应机制分析

TKI 相关性腹泻的机制尚不清楚。有假说认为，由于血管内皮生长因子和 VEGF 在肠道中高表达，抑制血管内皮生长因子可能减少肠道绒毛中的毛细血管网，造成缺血和缺氧条件，导致缺血性结肠炎^[8]。Miyajima 等^[9] 报告了仑伐替尼引起的 1 例结肠炎。结肠镜检查发现患者升

结肠多处糜烂和溃疡，病理检查显示由淋巴细胞组成的非特异性炎细胞浸润，提示了免疫调节机制的参与。

2.3 替雷利珠单抗不良反应关联性评价

根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准^[5]，对该不良反应与可疑药物替雷利珠单抗的关联性进行分析评价：①对于不同类型的 ICI, 出现胃肠道毒性的中位时间为 6 周，范围为 1~107.5 周，替雷利珠单抗报告的免疫相关腹泻和结肠炎的中位时间为 2 个月，范围为 0.07~11.7 个月^[10]，患者接受第 1 剂替雷利珠单抗 (200 mg) 静脉滴注，用药后 20 余天，腹泻渐加重，每日约 40 次，时间上可认为存在关联；②在接受细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂治疗的患者中，发生腹泻的比例高达 54%，而 PD-1 抑制剂单药治疗的胃肠道毒性发生率较低，为 19%^[11-12]，该反应可认为符合该药已知的不良反应类型；③替雷利珠单抗每 3 周给药一次，患者病程中前后应用 2 剂，接受肝移植和免疫抑制剂抗移植排斥反应治疗后，不良反应痊愈；④患者未再次使用可疑药品，不良反应未再发生；⑤患者无药品和其他食物过敏史，不良反应与病情进展无关，但可能与联用的仑伐替尼有关。综上所述，该不良反应与替雷利珠单抗的关联性评价为“可能”。

2.4 替雷利珠单抗不良反应机制分析

与 CTLA-4 抑制剂相比，PD-1 抑制剂的 ICI 相关胃肠道不良反应发生率较低^[13]。许多 PD-1 抑制剂诱导的结肠炎较轻，病情在较长时间内保

持稳定或进展缓慢。PD-1/程序性细胞死亡受体配体 1 (PD-L1) 负责抑制 T 细胞信号, 以维持免疫稳态, 例如维持在慢性炎症环境中的外周耐受^[14-15]。

Cassol 等^[14] 分析了 15 例 PD-1 抑制剂相关性结肠炎、感染性结肠炎和炎症性肠病 (IBD) 患者的结肠炎组织中 PD-1 和 PD-L1 的免疫组织化学指标, 结果显示 PD-1 抑制剂相关结肠炎组织中, PD-L1 的表达高于正常结肠和感染性结肠炎, 低于 IBD, 表明 PD-L1 在上皮细胞的过度表达可保护胃肠黏膜免受炎症介导的损伤。PD-1 抑制剂破坏了依赖 PD-1/PD-L1 维持的免疫稳态, 引起免疫相关结肠炎的发生发展。本例患者应用替雷利珠单抗后, 出现腹泻的快速进展, 具有时间相关性, 其严重程度值得关注。

2.5 TKI和ICIs的联合治疗的风险分析

尽管 TKI 和 ICIs 的联合治疗可以提高总生存率, 但应关注免疫相关不良反应的风险。一项对 7 种药物所致重度腹泻发生率的网状 Meta 分析结果显示, 与舒尼替尼相比, TKI 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂 (阿维单抗联合阿西替尼、帕博利珠单抗联合阿昔替尼、仑伐替尼联合帕博利珠单抗、纳武利尤单抗联合卡博替尼) 的 4 个组合均与更高的重度腹泻可能性相关^[16]。

对于体重小于 60 kg 的肝细胞癌患者, 作为一线治疗药物, 仑伐替尼的剂量通常为 8 mg, qd。在 BGB-A317-211 临床试验^[17] 中, 与替雷利珠单抗联用时仑伐替尼的每日剂量基于体重设定为 8 mg 或 12 mg。本例患者的每日剂量为 4 mg, 偏低。在给予第 1 剂量替雷利珠单抗之前, 腹泻相对较轻。与 CTLA-4 抑制剂相比, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗导致的结肠炎较少发生, 也较轻微, 通常不会迅速进展。因此, 考虑到在第 1 剂替雷利珠单抗之前存在轻度腹泻, 使用替雷利珠单抗后腹泻快速进展, 可能存在一个“二次打击”的过程。研究^[18] 发现, 仑伐替尼可以通过阻断成纤维细胞生长因子受体 -4 (FGFR4), 降低肿瘤 PD-L1 水平和调节性 T 细胞分化, 从而提高 PD-1 抑制剂的疗效。这种机制是抗肿瘤作用的基础, 推测如果仑伐替尼脱靶效应介导 PD-L1 在结肠组织中的降解, 破坏免疫耐受平衡, 导致临床表现为轻度腹泻。后续 PD-1 抑制剂对 PD-1 的阻断, 可能进一步导致结肠炎快速而严重的发作。

2.6 不良反应的处理

尽早进行结肠镜检查 and 活检, 排除其他感染性病因, 确诊免疫性结肠炎, 对指导后续 TKI 和 ICIs 相关胃肠道不良反应治疗方案的制定至关重要。对于 TKI 引起腹泻的治疗, 轻度腹泻可以通过改善饮食进行控制, 或对症采用洛哌丁胺、阿托品、可待因等^[19]。如接受 ICIs 治疗的患者发生 3 级胃肠道不良反应, 应在患者恢复到 1 级或更低水平时, 再重新启动 PD-1/PD-L1 抑制剂, 并同时系统性应用大剂量糖皮质激素 [相当于甲泼尼龙 1~2 mg · (kg · d)⁻¹]。如果症状在 3~5 d 后仍然存在或改善后复发, 可选择静脉注射糖皮质激素、英夫利昔单抗或维多珠单抗^[20-21]。粪菌移植也被报道用于治疗由 TKI 或 ICIs 引起的腹泻或结肠炎^[22-23]。免疫抑制剂, 如钙调磷酸酶抑制剂他克莫司和环孢素, 或霉酚酸类药物, 对糖皮质激素和肿瘤坏死因子 α 治疗无效的 ICIs 相关性结肠炎依然有效^[24-25]。本例患者停用仑伐替尼联合替雷利珠单抗抗肿瘤方案后, 接受肝移植手术, 术后患者的结肠炎几乎痊愈, 免疫抑制剂他克莫司、吗替麦考酚酯以及糖皮质激素可能起到了关键作用。

2.7 小结

综上, 本文报道了 1 例 TKI 和 PD-1 抑制剂联合诱导结肠炎快速进展的病例。未来, 临床医生及临床药师应对使用该方案治疗的病例进行关注和分析, 以监测联合治疗是否会增加胃肠道不良反应的风险, 并采取相应的预防和监护措施确保安全用药。

参考文献

- 1 Zajkowska M, Mroczko B. Chemokines in primary liver cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8846. DOI: [10.3390/ijms23168846](https://doi.org/10.3390/ijms23168846).
- 2 Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models[J]. *J Thyroid Res*, 2014, 2014: 638747. DOI: [10.1155/2014/638747](https://doi.org/10.1155/2014/638747).
- 3 Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.

- DOI: [10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1).
- Ducreux M, Abou-Alfa G, Ren Z, et al. O-1 results from a global phase 2 study of tislelizumab, an investigational PD-1 antibody, in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32: S217. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.05.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.005).
 - 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2012.
 - Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, et al. REFLECT—a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(1): 113–122. DOI: [10.1007/s00535-019-01642-1](https://doi.org/10.1007/s00535-019-01642-1).
 - EMA/PRAC/605613/2021 Corr Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals adopted at the 25–28 October 2021 PRAC meeting[EB/OL]. (2021–10–28) [2021–11–01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-october-2021-prac-meeting_en.pdf.
 - Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2): 172–191. DOI: [10.1016/j.ejesup.2013.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ejesup.2013.07.016).
 - Miyajima S, Tsuji K, Kito Y, et al. Colitis induced by lenvatinib in a patient with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14(1): 187–192. DOI: [10.1007/s12328-020-01249-7](https://doi.org/10.1007/s12328-020-01249-7).
 - Schneider BJ, Naidoo J. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline update[J]. 2021, 39(36): 4073–4126. DOI: [10.1200/jco.21.01440](https://doi.org/10.1200/jco.21.01440).
 - Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(4): 406–417. DOI: [10.1111/apt.13281](https://doi.org/10.1111/apt.13281).
 - Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 49. DOI: [10.3389/fphar.2017.00049](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049).
 - Collins M, Michot JM, Danlos FX, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2860–2865. DOI: [10.1093/annonc/mdx403](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx403).
 - Beswick EJ, Grim C, Singh A, et al. Expression of programmed death–ligand 1 by human colonic CD90⁺ stromal cells differs between ulcerative colitis and Crohn's disease and determines their capacity to suppress Th1 cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1125. DOI: [10.3389/fimmu.2018.01125](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01125).
 - 乔浩东, 刘一璠, 梁泽, 等. TLS 和 PD-1/PD-L1 信号通路在肝细胞癌免疫治疗方面的研究进展 [J]. *医学新知*, 2023, 33(5): 373–380. [Qiao HD, Liu YF, Liang Z, et al. Current perspectives on tertiary lymphoid structures and PD-1/PD-L1 signaling pathway in the immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *New Medicine*, 2023, 33(5): 373–380.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202210003](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202210003).
 - Qahal F, Mori K, Remzi M, et al. Adverse events of systemic immune-based combination therapies in the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis[J]. *Curr Opin Urol*, 2021, 31(4): 332–339. DOI: [10.1097/mou.0000000000000889](https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000889).
 - Dougan M. Checkpoint blockade toxicity and immune homeostasis in the gastrointestinal tract[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1547. DOI: [10.3389/fimmu.2017.01547](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01547).
 - Yi C, Chen L, Lin Z, et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2544–2560. DOI: [10.1002/hep.31921](https://doi.org/10.1002/hep.31921).
 - Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 77: 20–28. DOI: [10.1016/j.ctrv.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.05.004).
 - Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714–1768. DOI: [10.1200/jco.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385).
 - 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. e1391. DOI: [10.1016/j.cgh.2020.01.033](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.033).

- 22 Ianiro G, Rossi E, Thomas AM, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4333. DOI: [10.1038/s41467-020-18127-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18127-y).
- 23 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](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0238-9).
- 24 Mir R, Shaw HM, Nathan PD. Mycophenolate mofetil alongside high-dose corticosteroids: optimizing the management of combination immune checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(1): 102-106. DOI: [10.1097/cmr.0000000000000543](https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000543).
- 25 Zhang E, Kiely C, Sandanayake N, et al. Calcineurin inhibitors in steroid and anti-TNF-alpha refractory immune checkpoint inhibitor colitis[J]. *JGH Open*, 2021, 5(5): 558-562. DOI: [10.1002/jgh3.12531](https://doi.org/10.1002/jgh3.12531).

收稿日期: 2023年05月31日 修回日期: 2023年11月02日
本文编辑: 沈静怡 杨燕