

替雷利珠单抗致免疫相关性多系统不良反应1例



宋秋艳¹, 台琪瑞¹, 张毕奎², 罗芝英², 孙 宝², 刘文辉²

1. 玉溪市人民医院药学部 (云南玉溪 653100)

2. 中南大学湘雅二医院药剂科 (长沙 410001)

【摘要】 1 例 35 岁晚期肺癌女性患者, 接受紫杉醇 (白蛋白结合型) + 卡铂注射剂化疗联合替雷利珠单抗注射液免疫治疗一周期。治疗后第 6 天, 患者出现右侧眼睑较左侧下垂、晨轻暮重, 以及全身肌肉酸痛, 转氨酶、心肌酶异常, 心电图异常, 考虑为替雷利珠单抗相关性重症肌无力及相关性肌炎可能。入院后, 予甲泼尼龙、静脉注射人免疫球蛋白、血浆置换、吗替麦考酚酯、安装临时起搏器、气管插管等治疗 1 月余, 患者指标较前下降, 神志昏迷, 患者家属要求出院。采用 Naranjo's 评估量表对该病例的多系统不良反应与替雷利珠单抗的关联性进行评价, 评分为 7 分, 结果为“很可能有关”。本病例提示临床使用替雷利珠单抗过程中应加强风险因素评估及用药监护, 以确保患者用药安全。

【关键词】 替雷利珠单抗; 重症肌无力; 肌炎; 心肌炎; 肝损伤; 免疫相关不良反应

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

A case report of immune-related multisystem adverse reactions caused by tislelizumab

SONG Qiuyan¹, TAI Qirui¹, ZHANG Bikui², LUO Zhiying², SUN Bao², LIU Wenhui²

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Yuxi City, Yuxi 653100, Yunnan Province, China

2. Department of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: LIU Wenhui, Email: menzi3952@163.com

【Abstract】 A 35-year-old female patient with advanced lung cancer was treated with paclitaxel (albumin-bound) and carboplatin chemotherapy, combined with tislelizumab immunotherapy for one cycle. After 6 days of treatment, the patient developed sagging of the right eyelid compared to the left side, mild morning and heavy evening, systemic muscle soreness, abnormal transaminases and myocardial enzymes, and abnormal electrocardiogram. It is suspected that there may be a correlation between tislelizumab and myasthenia gravis or related myositis. After admission, patients were treated with methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, mycophenolate mofetil, temporary pacemaker installation, and tracheal intubation. After more than a month of treatment, the patient's indicators decreased, but the patient became unconscious, the patient's family requested discharge. The association between the multisystem adverse reactions and tislelizumab was evaluated using the Naranjo's Assessment Scale, the correlation score was 7 and evaluated as probably relevant. It is suggested that when using tislelizumab in clinical practice, risk factor assessment and medication monitoring should be

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202311030

通信作者: 刘文辉, 硕士, 副主任药师, Email: menzi3952@163.com

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

strengthened to ensure drug safety.

【Keywords】 Tislelizumab; Myasthenia gravis; Myositis; Myocarditis; Liver function damage; Immune-related adverse reaction

替雷利珠单抗为首个国产的人源化高亲和力的免疫球蛋白 G4 单克隆抗体, 可与程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 结合并阻断其与程序性死亡受体配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 的相互作用, 解除 PD-1 通路介导的 T 细胞免疫抑制, 恢复机体免疫系统监测和杀灭肿瘤的作用^[1]。研究^[2]显示, 替雷利珠单抗联合紫杉醇/紫杉醇(白蛋白结合型)及卡铂, 能够显著提升局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者中位无进展生存期, 提高患者的客观缓解率, 并改善患者的疾病控制率, 从而提高患者生活质量。2021 年 1 月替雷利珠单抗获得国家药品监督管理局批准联合紫杉醇和卡铂用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。随着替雷利珠单抗在临床的广泛使用, 相关不良反应也日渐显现, 但其所致多系统不良反应的文献报道较为罕见。本文报道 1 例使用替雷利珠单抗治疗后出现重症肌无力、肌炎和心肌炎重叠综合征及肝功能损伤, 以期提高临床对该类不良反应诊治的认识。本研究已获中南大学湘雅二医院医学伦理委员会批准, 并取得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 35 岁, 身高 160 cm, 体重 58 kg, 因胸痛 1 个月, 确诊肺癌 10 余天于 2023 年 1 月 31 日入住中南大学湘雅二医院, 诊断为①原发性支气管肺癌, 纵隔型, 中分化鳞癌, T4N1M1IVA 期 [肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor proportion score, TPS) 95%]; ②卵巢畸胎瘤术后。血脂常规: 总胆固醇 $6.18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 低密度脂蛋白胆固醇 $4.15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 非高密度脂蛋白胆固醇 $4.31 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 三酰甘油 $0.97 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; T 淋巴细胞免疫病理检测: CD4 细胞绝对计数 $380 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ↓, CD8 细胞绝对计数 $212 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ↓, CD3 细胞绝对计数 $632 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ↓, 肝肾功能等其他检查未见异常。患者吸烟 10 余年, 平均 1 包/天, 既往无高血压、冠心病。于 2 月 1 日行第一周期化疗, 具体方案为紫杉醇(白蛋白结合型)

440 mg, ivd, d 1+ 卡铂注射剂 610 mg, ivd, d 1, 同时联合替雷利珠单抗注射液(广州百济神州生物制药有限公司, 批号: G2022070284, 规格: 10 mL: 100 mg) 200 mg, ivd, d 1 免疫治疗, 辅以甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液 200 mg, ivd, qd, d 1~5 护肝; 甲磺酸多拉司琼注射液 100 mg, ivd, qd, d 1~3 止吐治疗。2 月 6 日出院。

2 月 10 日因确诊肺癌 1 个月, 右眼睑下垂伴全身肌肉酸痛 4 d 再次入院。入院体检: T $36.2 \text{ }^{\circ}\text{C}$, P 123 次/分, R 20 次/分, BP 120/86 mmHg; 右侧眼睑较左侧下垂、晨轻暮重, 视物模糊, 伴全身肌肉酸痛。心电图示: ①加速交界性节律伴融合波; ②不完全性右束支传导阻滞可能; ③右心室肥大; ④前间隔心肌梗死, 多为急性; ⑤ T 波异常, 可考虑为下侧壁心肌缺血。实验室检查: 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) $41.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) $138.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 总蛋白 (total protein, TP) $61.7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ↓; 高敏肌钙蛋白 T (high-sensitive cardiac troponin T, hs-cTnT) $103.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ↑, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) $407.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) $5\ 939.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzymes, CK-MB) $109.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 肌红蛋白 (myoglobin, Mb) $1\ 849.2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, N 端脑利钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 未见异常。神经肌电图示: ①所查神经高频、低频重复电刺激波幅未见明显减低; ②所查肌肉及神经传导速度测定未见明显异常。入院诊断: ①原发性支气管肺癌, 纵隔型, 中分化鳞癌免疫治疗后, T4N1M1a IVA 期, PD-L1 (TPS 95%), 纵隔淋巴结转移, 胸膜转移; ②免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 相关性重症肌无力可能; ③ ICIs 相关性肌炎可能; ④卵巢畸胎瘤术后。

入院后予甲泼尼龙琥珀酸钠 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ivd, qd 治疗, 2 月 14 日患者症状加重, CK $32\ 803 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, CK-MB $714.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, Mb $19\ 348 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑, 达到峰值, 加用吗替麦考酚

酯分散片 1 000 mg, po, bid 治疗, 行血浆置换。2 月 17 日患者突然出现室性心动过速, 心源性休克, 血压 69 / 42 mmHg, 电复律、药物复律效果不佳, 床旁心电图示: QRS 低电压, ST-T 段异常, 前侧壁心内膜下心肌损伤, 予安装临时起搏器(起搏心率: 80 次/分); 血气分析提示二氧化碳潴留, 考虑累及呼吸肌, 予以无创呼吸机辅助呼吸; Mb 高, 行床旁连续肾脏替代疗法; 但患者家属拒绝外送肌炎谱及重症肌无力相关抗体检查。2 月 18 日血气分析提示呼吸性酸中毒, 二氧化碳潴留, 行气管插管, 接呼吸机辅助呼吸。患者因心肌损伤心肌水肿, 临时起搏器效果欠佳, 请心内科导管室医师会诊后重新调整起搏器位置, 复查心电图示起搏器正常工作。2 月 20 日, ALT 13 282 U·L⁻¹ ↑, AST 15 301 U·L⁻¹ ↑, 达到峰值。2 月 22 日安装半永久起搏器, 3 月 3 日, 急性生理与慢性健康评分为 20 分, 病情较前加重, 动态复查肌酶及心脏彩超, 未见明显好转, 患者肌力无明显恢复, 左室射血分数波动在 30%~40%。3 月 13 日患者指标较前明显下降, 神志昏迷, 患者家属要求出院。住院期间主要治疗药物与指标见表 1 和图 1。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价

该患者诊断为原发性支气管肺中分化鳞癌 T4N1M1a IVA 期, 于 2023 年 2 月 1 日行第 1 周期(紫杉醇 + 卡铂)联合免疫(替雷利珠单抗)治疗, 辅以甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液护

肝, 多拉司琼止吐治疗。患者化疗前除血脂异常外, 其他检查无异常, 第 1 周期治疗后 6 d 后出现眼睑下垂、视物模糊、伴全身肌肉酸痛等症状, 检查提示肝损伤、肌炎、心肌炎及重症肌无力, 分析患者既往无其他疾病, 排除自身疾病因素, 此外, 神经系统副肿瘤综合征也多出现重症肌无力相关表现, 但其多继发于小细胞肺癌, 也可继发于其他神经内分泌肿瘤, 该患者诊断为非小细胞肺癌, 综上考虑该患者因药物引起的多系统损伤。根据《药品不良反应报告和监测工作手册》^[1]中的评价标准判断, 该患者出现的多系统不良反应与替雷利珠单抗用药存在明确的时间相关性, 且既往有替雷利珠单抗引起多系统损伤的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)报道^[4-5], 合并用药紫杉醇(白蛋白结合型)、卡铂有肝功能损伤不良反应, 紫杉醇(白蛋白结合型)致严重肝损伤的报告罕见, 卡铂主要经肾脏代谢和排泄, 说明书提示极少数人会出现肝功能指标升高, 且无肌炎、心肌炎相关报道, 而替雷利珠单抗说明书提示, 其联合化疗致肝损伤的发生率 ≥ 20%。多拉司琼可产生剂量依赖性 QT 间期延长, 该患者使用多拉司琼时间尚短, 且未见其引起心肌炎、眼睑下垂的报道, 甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液无类似不良反应。综合上述分析, 考虑该患者出现多系统损伤与替雷利珠单抗用药可能相关。采用 Naranjo's 评估量表^[6]评价替雷利珠单抗与患者肌炎、心肌炎、肝损伤及重症肌无力不良反应的关联性, 评分为 7 分, 提示“很可能有关”, 见表 2。

表 1 患者再次住院期间的主要治疗药物/措施
Table 1. Main treatment measures for patients during hospitalization again

时间	药品名称/治疗措施	用法用量
2023年2月10日—2月12日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	116 mg, ivd, qd
2023年2月13日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	160 mg, ivd, qd
2023年2月14日—2月15日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	200 mg, ivd, qd
2023年2月16日—2月18日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	500 mg, ivd, qd
2023年2月19日—2月20日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	120 mg, ivd, qd
2023年2月21日—2月27日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	60 mg, ivd, qd
2023年2月28日—3月12日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	50 mg, ivd, qd
2023年2月12日—2月17日	注射用静注人免疫球蛋白(pH4)	20 g, ivd, qd
2023年2月14日—2月21日	吗替麦考酚酯分散片	1 000 mg, ivd, bid
2023年2月14日、2月16日、2月17日、2月20日—2月27日	血浆置换	
2023年2月10日—3月3日	注射用二丁酰环磷腺苷钙	40 mg, ivd, qd
2023年2月14日—3月10日	注射用谷胱甘肽	1.2 g, ivd, qd
2023年2月26日—3月12日	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸	1 000 mg, ivd, qd

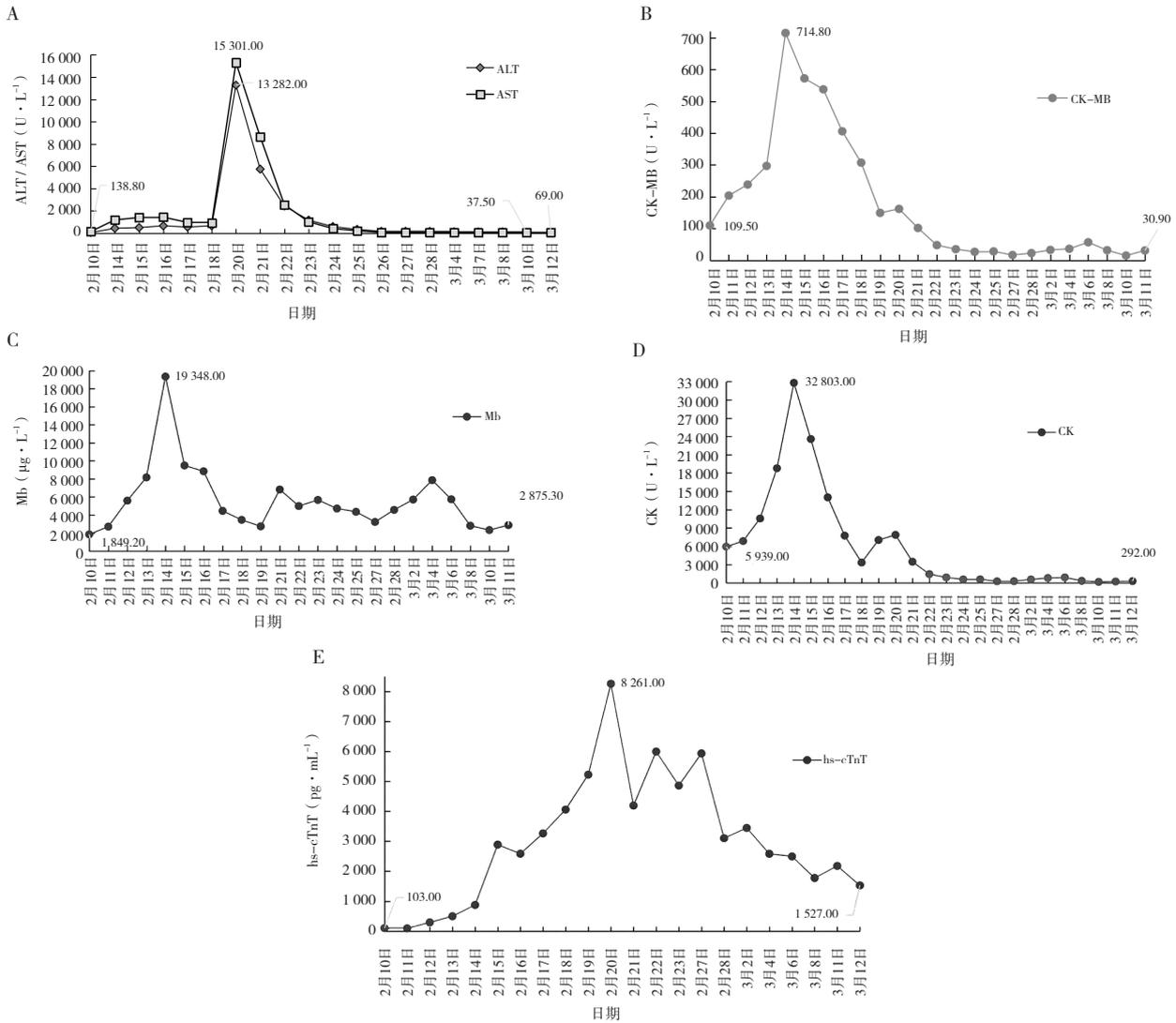


图1 患者住院期间主要检查指标变化情况

Figure 1. Changes in main indicators of patients during hospitalization

注：A.ALT（正常值范围7~40 U·L⁻¹）与AST（正常值范围13~35 U·L⁻¹）；B.CK-MB（正常值范围40~200 U·L⁻¹）；C.Mb（正常值范围≤70 µg·L⁻¹）；D.CK（正常值范围40~200 U·L⁻¹）；E.hs-cTnT（正常值范围0~14 pg·mL⁻¹）。

表2 替雷利珠单抗注射液致多个不良反应的Naranjo's评估量表评分

Table 2. The scores of the Naranjo's Assessment Scale for multiple system damage induced by tislelizumab injection

相关问题	问题分值(分)			得分(分)	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否有结论性报告?	+1	0	0	1	替雷利珠单抗注射液说明书记载的不良反应包括心律不齐、心肌炎、骨骼肌肉疼痛、肌炎、ALT升高、AST升高、重症肌无力
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	2	该反应发生时间为在使用替雷利珠单抗注射液用药后第6天
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗药后得到缓解?	+1	0	0	1	应用甲泼尼龙、静脉注射人免疫球蛋白(pH4)、血浆置换、吗替麦考酚酯后,指标较前好转
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	+2	-1	0	0	未再次使用可疑药物
5. 是否存在其他原因单独引起该不良反应?	-1	+2	0	2	不存在其他原因
6. 给予安慰剂后该不良反应是否重新出现?	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未监测替雷利珠单抗注射液的血药浓度

续表2

相关问题	问题分值(分)			得分(分)	得分理由
	是	否	未知		
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加(或减少)而加重(或减轻)?	+1	0	0	0	无药物剂量的增减变化
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0	该患者之前未曾使用同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	既往有替雷利珠单抗引起多系统损伤的 irAEs 报道
总分值				7	

注: 总分值≥9分, 评价结果为肯定有关; 5~8分, 评价结果为很可能有关; 1~4分, 评价结果为可能有关; ≤0分, 评价结果为可疑。

2.2 不良反应特点及相关危险因素分析

研究^[7]显示, ICI 发生 irAEs 的时间通常为开始治疗后的数周至数月, 也可能在首次使用 ICI 的治疗后几天内发生, 最常见的不良反应主要是非特异性的, 或包括疲劳、皮疹、瘙痒和腹泻等轻微症状, 神经系统不良反应较为罕见。王泽祎等^[8]研究发现, ICI 发生周围神经系统免疫相关不良事件发生率高于中枢神经系统, 其中重症肌无力的发生率为 14%, 出现的时间越早, 预后越差, 且重症肌无力患者经常伴有肌炎和/或心肌炎, 又称重叠综合征, 发生时间中位数为 21 d, 这类患者的死亡风险极高, 死亡率约为 62.5%^[9-11]。因此, 此类患者早发现早诊断早治疗极为关键。

Suazo-Zepeda 等^[12]综述了 25 项非小细胞肺癌患者使用 ICI 发生不良反应的数据, 发现与 irAEs 发展相关的危险因素包括: C 反应蛋白、中性粒细胞淋巴细胞比率、使用 PD-1 抑制剂、高 PD-L1 表达、吸烟或以前吸烟状态、磨玻璃衰减和治疗效果。Miah 等^[13]针对接受 ICI 治疗的晚期癌症患者的回顾性单中心研究发现, 女性、免疫治疗类型、治疗方案、淋巴细胞计数和中性粒细胞淋巴细胞比率均与 ICI 诱发的免疫相关肝损伤相关。此外, 也有研究^[14]表明, 年龄 < 60 岁、身体质量指数 ≥ 25 kg · m⁻²、男性以及长期吸烟者 irAEs 发生的风险较高, 患有严重肾脏 (IV~V 期)、心脏 (心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗死、高血压) 和肺部 (哮喘、肺纤维化和慢性阻塞性肺疾病) 的患者发生相应器官特异性 irAEs 的风险更高, 既往有自身免疫性疾病或长期使用某些药物 (质子泵抑制剂、利尿剂、抗炎药) 也会增加 irAEs 风险。提示临床在用药前应做好患者基线检查, 评估用药风险。

本例患者为年轻女性, 长期吸烟 (10 余年),

PD-L1 高表达 (TPS 95%), 使用替雷利珠单抗, 为 irAEs 发生的高危人群, 且发生 irAEs 为用药后第六天, 早于文献报道的时间。2023 年, 一项来自意大利六个中心的回顾性分析^[15]结果显示, 与较差结局显著相关的因素是早期 irAEs 发作, 一般在 ICI 治疗的前两个周期内, 以及多个系统不良反应发生, 该患者的结局与文献报道特点吻合。

2.3 不良反应处理

根据常见不良反应术语评定标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)^[16], 该患者不良反应事件严重程度评定为 4 级。中国临床肿瘤学会 2023 年发布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[17]指出, ICI 引起的 irAEs, 糖皮质激素是主要治疗药物。对于严重 (3~4 级) irAEs, 建议停用 ICI 和大剂量糖皮质激素治疗 (静脉注射甲泼尼龙, 1~2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 对于糖皮质激素治疗反应不佳的患者, 应考虑将剂量增加至甲泼尼龙 1 g · d⁻¹, 持续 3~5 d 治疗至恢复基线水平后, 在 4~6 周内逐渐停药。若治疗效果不佳可进行血浆置换和/或给予免疫抑制剂。该患者入院予甲泼尼龙 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 治疗, 2 d 后心肌酶指标达峰, 进行血浆置换或联用免疫抑制剂, 激素加量至近 4 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 符合指南治疗的原则, 但患者治疗结局欠佳, 推测可能存在未知的不良反应机制。

本案例报道了 1 例替雷利珠单抗引起重症肌无力、肌炎、心肌炎、重度肝损伤多系统损伤, 患者为年轻女性、PD-L1 高表达 (TPS 95%), 在使用替雷利珠单抗一周期后第 6 天就发生严重多系统的 irAEs, 结局不佳, 提示 irAEs 发生时间越早, 预后越差, 目前关于其不良反应发生机制尚不明确, 且关于替雷利珠单抗引起重症肌无力、心肌炎及横纹肌溶解报道较少^[4], 临床可借鉴经

验不足, 各大指南针对的是对单一系统的用药指导, 尚缺乏多系统受累 irAEs 的统一治疗策略, 需要更多的案例报道及 Meta 分析给临床治疗提供循证医学证据。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Okiyama N, Tanaka R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(2): 169-178. DOI: [10.1016/j.alit.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.01.001).
- Wu CY, Budha N, Gao Y, et al. Tislelizumab exposure-response analyses of efficacy and safety in patients with advanced tumors[J]. *Ann Oncol*, 2019; v182-v183. DOI: [10.1093/annonc/mdz244.044](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz244.044).
- 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则 [EB/OL]. (2018-12-19) [2023-01-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181221172901438.html>.
- 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]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1053370. DOI: [10.3389/fonc.2022.1053370](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1053370).
- Wai Siu DH, O'Neill RS, Harris CA, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis, myositis, myasthenia gravis and transaminitis: a case series and review[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(7): 511-520. DOI: [10.2217/imt-2021-0225](https://doi.org/10.2217/imt-2021-0225).
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 709-717. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.0366](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0366).
- 王泽祎, 刘广志. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22(9): 752-756. [Wang ZY, Liu GZ. Immune checkpoint inhibitors-related nervous system adverse events[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2022, 22(9): 752-756.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.002).
- Longinow J, Zmaili M, Skoza W, et al. Immune checkpoint inhibitor induced myocarditis, myasthenia gravis, and myositis: a single-center case series[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3): 2281-2289. DOI: [10.1002/cam4.5050](https://doi.org/10.1002/cam4.5050).
- Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 134. DOI: [10.1186/s40425-019-0617-x](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x).
- 吴汀溪, 张杨, 石延枫, 等. 基于美国 FAERS 数据库对免疫检查点抑制剂致肌炎、心肌炎和重症肌无力重叠综合征的分析 [J]. *中南药学*, 2023, 21(8): 2232-2237. [Wu TX, Zhang Y, Shi YF, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis, myocarditis and myasthenia gravis overlap syndrome based on the US FDA adverse event reporting system[J]. *Central South Pharmacy*, 2023, 21(8): 2232-2237.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2023.08.047](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2023.08.047).
- Suazo-Zepeda E, Bokern M, Vinke PC, et al. Risk factors for adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11): 3069-3080. DOI: [10.1007/s00262-021-02996-3](https://doi.org/10.1007/s00262-021-02996-3).
- Miah A, Tinoco G, Zhao S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis injury: risk factors, outcomes, and impact on survival[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(5): 2235-2242. DOI: [10.1007/s00432-022-04340-3](https://doi.org/10.1007/s00432-022-04340-3).
- Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 779691. DOI: [10.3389/fimmu.2022.779691](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.779691).
- Boutros A, Bottini A, Rossi G, et al. Neuromuscular and cardiac adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of individual cases from multiple institutions and literature[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 100791. DOI: [10.1016/j.esmoop.2023.100791](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100791).
- NIH. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-09-21]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- 中国临床肿瘤协会, 编著. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 26.

收稿日期: 2023 年 12 月 23 日 修回日期: 2025 年 01 月 25 日

本文编辑: 周璐敏 杨燕