

· 论著 · 一次研究 ·

## 免疫检查点抑制剂相关性肠炎的回顾性分析



宋家凛<sup>1</sup>, 吴 蕾<sup>2</sup>, 王颐婷<sup>3, 4</sup>

1. 广州医科大学附属市八医院骨科 (广州 510440)
2. 南方医科大学顺德医院药学部 (广东佛山 528300)
3. 中山大学附属第六医院药学部 (广州 510655)
4. 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院 (广州 510005)

**【摘要】目的** 分析免疫检查点抑制剂 (ICI) 所致肠炎的临床特征及治疗转归, 为优化患者管理策略提供依据。**方法** 回顾性收集 2021 年 1 月—2024 年 12 月中山大学附属第六医院确诊的 ICI 相关性肠炎病例, 分析患者基线特征、用药方案、临床表现、内镜病理特征及治疗转归数据。**结果** 共收集到 ICI 相关性肠炎病例 20 例。患者年龄 33~88 岁, 16 例 (80.0%) 为男性。ICI 相关性肠炎中位发生时间为 77 d, 其中以程序性死亡受体 1 抑制剂诱发的病例占比最高 (17 例, 85.0%)。主要临床表现为腹泻、腹痛及便血。内镜下以广泛结肠型炎症为主, 病理表现为炎症细胞浸润及隐窝结构异常。治疗策略以糖皮质激素、美沙拉嗪为基础, 难治性病例联合生物制剂治疗后转归良好。**结论** ICI 相关肠炎具有特征性临床表现, 分级治疗策略效果显著。患者基线特征与内镜表现对预后判断具有重要价值。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂; 药物相关性肠炎; 免疫治疗毒性; 危险因素; 回顾性分析

【中图分类号】 R 979.1

【文献标识码】 A

### Retrospective analysis of immune checkpoint inhibitor-induced colitis

SONG Jialin<sup>1</sup>, WU Lei<sup>2</sup>, WANG Yiting<sup>3,4</sup>

1. Department of Orthopedics, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China
2. Department of Pharmacy, The Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, Guangdong Province, China
3. Department of Pharmacy, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China
4. Biomedical Innovation Center, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510005, China

Corresponding author: WANG Yiting, Email: wangyt65@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To analyze the characteristics of immune checkpoint inhibitor (ICI)-induced colitis and to evaluate the treatment outcomes in patients. **Methods** This single-center retrospective study collected confirmed cases of ICI-induced colitis from the Sixth

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507148

基金项目: 中关村精准医学基金会医健公益行-药学科研专项资助基金 (ZGC-YXKY-37); 广东省医院药学研究基金 (扬子江基金) (2025A01031)

通信作者: 王颐婷, 硕士, 主管药师, Email: wangyt65@mail.sysu.edu.cn

Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University between January 2021 and December 2024. Data on patients' baseline characteristics, medication regimens, clinical manifestations, endoscopic and pathological features, and treatment outcomes were analyzed. **Results** A total of 20 ICI-related colitis cases were included. Patient ages ranged from 33 to 88 years, with 16 cases (80.0%) being male. The median time to onset of ICI-induced colitis was 77 days, with PD-1 inhibitors accounting for the highest proportion (17 cases, 85.0%). Patients predominantly presented with diarrhea, accompanied by abdominal pain and hematochezia. Endoscopic findings showed pancolonic involvement, with histopathology demonstrating inflammatory cell infiltration and crypt distortion. The treatment strategy was based on glucocorticoids or mesalazine, with favorable outcomes observed in refractory cases following the addition of biologic agents. **Conclusion** ICI-induced colitis presents distinct clinicopathological features. Hierarchical treatment strategy demonstrates favorable outcomes. Baseline characteristics and endoscopic findings of patients hold significant value for prognostic assessment.

**【Keywords】** Immune checkpoint inhibitors; Drug-induced colitis; Immunotherapy toxicity; Risk factors; Retrospective analysis

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 是近年来肿瘤治疗领域的重大突破, 主要包括靶向程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂、程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂。这类药物显著改善了多种晚期恶性肿瘤患者的生存预后, 但同时也可能引发免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE), 成为临床应用中需要重点关注的挑战。在各类 irAE 中, 胃肠道不良事件发生率为 19.4%<sup>[1]</sup>, 位居前列, 其中 ICI 相关性肠炎因起病急骤、易致治疗中断及重症风险高, 成为临床管理的难点<sup>[2-3]</sup>。尽管已有国际共识<sup>[4]</sup>对 ICI 相关性肠炎的诊断与分级管理提出规范, 但其病理机制、高危人群特征及预后异质性仍需深入解析, 尤其针对亚洲人群的数据仍显不足<sup>[4-5]</sup>。国内现有报道<sup>[6-7]</sup>多为小样本病例分析, 对流行病学特征、内镜病理关联性及干预策略的系统性总结仍较为欠缺。

基于此, 本研究采用回顾性分析方法, 收集 ICI 相关性肠炎病例, 描述患者特征及临床、内镜和组织学表现, 并观察治疗应答与转归, 以为 ICI 相关性肠炎的后续研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集 2021 年 1 月—2024 年 12 月中山

大学附属第六医院确诊的 ICI 相关性肠炎病例。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②确诊为恶性实体肿瘤, 且在结肠炎发病前有明确的 ICI 使用记录; ③符合我国《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南》<sup>[8]</sup> 中 ICI 相关性肠炎的诊断标准; ④采用 Naranjo's 评估量表<sup>[9]</sup>、临床症状时序分析及具有鉴别意义的内镜与病理特征等, 未发生联合化疗或其他药物为主因导致的肠炎。排除标准: ①存在恶性肿瘤消化道转移病灶; ②合并其他非 ICI 因素导致的肠道炎症; ③合并其他可能影响肠炎病因判定的原发性肠道疾病或严重系统性疾病。本研究已通过中山大学附属第六医院伦理委员会审查批准 (审批号: 2025ZSLYEC-248), 并豁免患者知情同意。

### 1.2 irAE判定标准、严重程度分级及转归

#### 1.2.1 关联性评价标准

采用 Naranjo's 评估量表<sup>[9]</sup> 进行药品不良反应关联性评价, 纳入评价结果为“肯定有关” (评分 ≥ 9 分)、“很可能有关” (评分 5~8 分)、“可能有关” (评分 1~4 分) 的病例。

#### 1.2.2 毒性分级标准

参考美国国立癌症研究所发布的不良事件通用术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版<sup>[10]</sup>, 腹泻和肠炎的毒性分级如下: 1 级 (轻度)、2 级 (中度)、3 级 (重度)、4 级 (危及生命) 及 5 级 (死亡)。

#### 1.2.3 分型标准

按照蒙特利尔分型标准<sup>[11]</sup>, ICI 相关性结肠炎病变范围可分为直肠型 (E1)、左半结肠型 (E2)

和广泛结肠型 (E3) 三种亚型。

#### 1.2.4 疾病转归评价

依据 CTCAE 5.0 标准结合临床症状、实验室指标及内镜复查结果综合制定疾病转归评价标准: 痊愈 (症状完全消失, 内镜黏膜愈合)、好转 (症状减轻≥1 级或内镜改善)、无效 (症状无改善或加重)、复发 (症状缓解后再次出现)。

#### 1.3 数据收集与统计学分析

通过医院电子病历系统,结合“1.2”项下标准,对病例信息进行收集评定: ①人口学特征: 年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)、原发肿瘤类型; ②ICI 用药方案: 药物种类、用法用量、使用疗程及合并用药; ③ICI 相关性肠炎临床特征: 发生时间、病变范围、严重程度分级、临床表现; ④内镜及病理学特征; ⑤药物关联性与疾病转归。

采用 Microsoft Excel 2016 软件进行数据的录入整理, 使用 SPSS 27.0 软件进行描述性统计分析, 计数资料以频数 (n) 和百分比 (%) 表示。

## 2 结果

### 2.1 患者基本特征

共纳入 20 例 ICI 相关性肠炎病例, 其中男性 16 例 (80.0%), 女性 4 例 (20.0%); 年龄为 33~88 岁, 中位年龄为 61 岁; 60 岁以上患者 12 例 (60.0%), 其中 9 例为男性, 40~49 岁有 4 例 (20.0%), 50~59 岁有 2 例 (10.0%), 30~39 岁有 2 例 (10.0%)。6 例 (30.0%) 患者存在营养不良风险 ( $BMI < 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ <sup>[12]</sup>), 其中肺癌患者 BMI 最低 ( $14.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )。见表 1。

20 例患者原患疾病包括: 肺癌 6 例 (30.0%), 肝癌 4 例 (20.0%), 胃癌 3 例 (15.0%), 鼻咽癌 3 例 (15.0%), 乙状结肠癌 2 例 (10.0%), 乳腺癌 1 例 (5.0%), 膀胱癌 1 例 (5.0%)。见表 1。

### 2.2 用药特征及联合用药情况

20 例病例涉及 8 种 ICI 药物, 其中 17 例 (85.0%) 使用 PD-1 抑制剂, 包括信迪利单抗 (6 例, 30.0%)、替雷利珠单抗 (5 例, 25.0%)、

表1 20例 ICI 相关性肠炎患者的一般资料

Table 1. Basic characteristics of 20 patients developing ICI-induced colitis

序号	性别	年龄 (岁)	BMI ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	诊断	ICI	用法用量	疗程 (次)	发生时 间 (d)	联合用药	关联性评价 结果
1	男性	61	16.8	肺癌	信迪利单抗	200 mg, q3w	5	128	卡铂、紫杉醇	可能有关
2	男性	47	22.7	肝癌	信迪利单抗	200 mg, q3w	6	210	仑伐替尼	可能有关
3	男性	73	20.2	肝癌	信迪利单抗	200 mg, q3w	4	85	无	很可能有关
4	女性	67	16.6	胃癌	信迪利单抗	200 mg, q3w	1	5	多西他赛、奥沙利 铂、氟尿嘧啶	可能有关
5	男性	69	24.6	胃癌	信迪利单抗	200 mg, q3w	1	7	奥沙利铂、卡培他滨	可能有关
6	男性	60	30.1	乙状结肠癌	信迪利单抗	200 mg, q3w	3	28	贝伐珠单抗	可能有关
7	男性	57	20.0	肺癌	替雷利珠单抗	200 mg, q3w	5	123	卡铂、紫杉醇	可能有关
8	女性	72	18.5	膀胱癌	替雷利珠单抗	200 mg, q3w	3	60	无	很可能有关
9	女性	39	18.9	乳腺癌	替雷利珠单抗	200 mg, q3w	4	79	环磷酰胺、多柔比星	可能有关
10	男性	48	24.0	肝癌	替雷利珠单抗	200 mg, q3w	2	71	仑伐替尼	可能有关
11	男性	58	24.3	肺癌	替雷利珠单抗	200 mg, q3w	3	75	顺铂、紫杉醇	可能有关
12	男性	33	25.0	鼻咽癌	特瑞普利单抗	240 mg, q3w	17	334	无	很可能有关
13	男性	61	27.7	鼻咽癌	特瑞普利单抗	240 mg, q3w	1	21	顺铂、紫杉醇	可能有关
14	男性	45	20.5	乙状结肠癌	特瑞普利单抗	240 mg, q3w	1	12	无	很可能有关
15	女性	65	15.2	胃癌	纳武利尤单抗	140 mg, q4w	5	74	伊利替康、氟尿嘧啶	可能有关
16	男性	63	17.8	肺癌	纳武利尤单抗	200 mg, q2w	4	164	卡铂、紫杉醇	可能有关
17	男性	65	21.9	肺癌	度伐利尤单抗	1 500 mg, q4w	7	312	奈达铂、紫杉醇	可能有关
18	男性	62	20.2	肝癌	阿替利珠单抗	1 200 mg, q3w	8	169	贝伐珠单抗	可能有关
19	男性	60	14.0	肝癌	依沃西单抗	800 mg, q3w	3	66	卡铂、紫杉醇	可能有关
20	男性	46	16.9	鼻咽癌	派安普利单抗	200 mg, q2w	13	558	无	很可能有关

特瑞普利单抗(3例, 15.0%)、纳武利尤单抗(2例, 10.0%)及派安普利单抗(1例, 5.0%)。2例(10.0%)使用PD-L1抑制剂(阿替利珠单抗/度伐利尤单抗), 1例(5.0%)患者使用血管内皮生长因子/PD-1双特异性抗体药物依沃西单抗。给药周期以每3周一次(q3w)为主(16例, 80.0%), 每次剂量范围涵盖140~1 500 mg, 中位疗程为4次。

联合治疗方面, 11例(55.0%)患者联用化疗药物, 以铂类(卡铂、顺铂、奥沙利铂)联合紫杉醇为主; 4例(20.0%)联用抗血管生成药物(仑伐替尼、贝伐珠单抗); 值得注意的是, 有5例(25.0%)患者采用ICI单药治疗。且本研究中联合治疗患者3~4级肠炎的构成比高于单药治疗患者(66.7% vs. 60.0%), 见表1。

### 2.3 发生时间分布

ICI相关性肠炎发生时间为5~558 d, 中位时间77 d。其中12例(60.0%)病例发生于首次

给药后3个月内。首次给药即发生的病例有3例(15.0%), 均为消化道肿瘤患者, 包括2例胃癌和1例乙状结肠癌。潜伏期超过半年的患者有4例(15.0%), 包括2例鼻咽癌、1例肺癌和1例肝癌。按药物类别分析, PD-1抑制剂中位发生时间为75 d, 较PD-L1抑制剂(189 d)略短。见表1。

### 2.4 累及系统/器官及临床表现

所有患者均以消化系统症状为首发表现, 以腹泻(19例, 95.0%)、腹痛(14例, 70.0%)、便血(13例, 65.0%)为主。3例病例(15.0%)合并全身性反应, 包括发热、寒战及水肿。值得注意的是, 1例乳腺癌患者(病例9)出现多系统受累, 除典型消化道症状外, 合并胸闷、气促及外周水肿等心肺功能异常表现。症状组合模式分析显示: 单纯腹泻有2例(10.0%), 腹泻伴腹痛有3例(25.0%), 腹泻-腹痛-便血三联征有10例(50.0%)。见表2。

表2 20例ICI相关性肠炎患者的临床特征、治疗及预后  
Table 2. Clinical characteristics, treatment and outcomes in 20 patients with ICI-induced colitis

序号	临床表现	内镜下表现	病理特征	主要治疗药物	病变范围分型	毒性分级	转归
1	腹泻、便血	肠黏膜充血水肿、糜烂,肠壁肿胀增厚	肠黏膜炎症细胞浸润,隐窝结构扭曲、变形	美沙拉嗪	E3	4级	好转
2	腹泻、腹痛、便血	肠黏膜粗糙充血, 呈颗粒状, 血管纹理消失	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝脓肿	美沙拉嗪、甲泼尼龙	E3	2级	好转
3	腹泻、腹痛、便血、里急后重	肠黏膜糜烂充血水肿	肠黏膜慢性炎伴糜烂	美沙拉嗪、甲泼尼龙	E2	3级	好转
4	腹泻、腹痛、呕吐	肠壁水肿, 肠间积液	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝结构稍紊乱	质子泵抑制剂、胃肠解痉药	E3	3级	好转
5	腹泻、腹痛	无	无	甲泼尼龙	无	3级	痊愈
6	腹泻、便血	肠黏膜充血水肿	肠黏膜慢性炎伴急性炎, 局灶隐窝腺体轻度扩张及间质水肿	美沙拉嗪、地塞米松、甲泼尼龙	E3	2级	痊愈
7	发热、腹泻、腹痛、腹胀、便血	肠壁水肿增厚	肠黏膜局部糜烂, 炎症细胞浸润, 隐窝炎及隐窝脓肿, 隐窝结构扭曲变形	美沙拉嗪、甲泼尼龙、静脉注射人免疫球蛋白、维得利珠单抗	E3	4级	好转
8	腹泻、腹痛、便血、纳差	肠壁增厚、僵硬、肠腔狭窄	肠黏膜组织炎症细胞浸润, 黏膜局部糜烂, 间质纤维组织增生, 隐窝萎缩	美沙拉嗪、甲泼尼龙、静脉注射人免疫球蛋白	E3	3级	好转
9	胸闷、气促、腹泻、呕吐、水肿	无	无	美沙拉嗪、甲泼尼龙冲击疗法、静脉注射人免疫球蛋白	无	3级	好转
10	腹泻、腹痛、便血、里急后重、恶心、呕吐、食欲下降	肠黏膜充血水肿、糜烂、渗血, 有散在小溃疡	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝炎	美沙拉嗪	E3	2级	好转

续表2

序号	临床表现	内镜下表现	病理特征	主要治疗药物	病变范围分型	毒性分级	转归
11	腹泻、腹痛、便血	肠黏膜糜烂、充血水肿	肠黏膜广泛糜烂, 伴炎性肉芽组织形成, 肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝减少, 隐窝炎	甲泼尼龙、维得利珠单抗、英夫利西单抗	E3	3级	好转
12	腹泻、腹痛、腹胀、便血、肠梗阻、纳差、呕吐、反酸嗳气	肠壁增厚、水肿、不全性小肠梗阻	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝脓肿	甲泼尼龙冲击疗法、静注人免疫球蛋白	E3	4级	好转
13	腹泻	横结肠点状糜烂	肠黏膜炎症细胞浸润, 回肠末端肠绒毛萎缩	地塞米松	E3	1级	痊愈
14	腹泻	肠黏膜充血红肿	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝炎	泼尼松	E3	2级	痊愈
15	腹痛、腹胀、恶心、呕吐	无	无	甲泼尼龙冲击疗法、泼尼松	无	3级	好转
16	腹泻、腹痛、便血	全结肠肠壁水肿增厚、黏膜红肿、糜烂	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝炎及隐窝脓肿, 可见凋亡小体, 隐窝数量减少, 部分隐窝萎缩	美沙拉嗪、甲泼尼龙、维得利珠单抗	E3	3级	好转
17	腹泻、便血、里急后重	肠黏膜连续性充血水肿糜烂, 散在小溃疡	肠黏膜局部糜烂, 炎症细胞浸润, 隐窝结构扭曲变形	美沙拉嗪、甲泼尼龙	E3	2级	好转
18	腹泻、腹痛	肠壁增厚强化, 右侧结肠旁沟腹膜增厚	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝炎及隐窝脓肿	美沙拉嗪、甲泼尼龙	E3	4级	好转
19	腹泻、腹痛、便血、恶心	肠系膜水肿、黏膜、充血水肿糜烂	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝炎及隐窝脓肿, 可见凋亡小体	美沙拉嗪、甲泼尼龙、维得利珠单抗、静注人免疫球蛋白	E3	3级	好转
20	腹泻、腹痛、便血、发热、寒战	肠黏膜血管纹理消失, 呈细颗粒样改变	肠黏膜炎症细胞浸润, 隐窝凋零、减少, 隐窝炎	甲泼尼龙冲击疗法、英夫利西单抗	E3	4级	好转

## 2.5 内镜及组织病理学特征

ICI 相关性肠炎内镜分型以广泛结肠型 (16例, 80.0%) 为主, 主要表现为肠黏膜充血水肿 (13例, 65.0%)、糜烂 (10例, 50.0%) 及溃疡 (2例, 10.0%)。组织病理学显示 17 例 (85.0%) 病例存在炎症细胞浸润, 15 例 (75.0%) 伴隐窝结构异常, 包括隐窝炎 (8例)、隐窝脓肿 (6例) 及隐窝结构变形 (6例), 2例见凋亡小体。见表 2。

## 2.6 ICI相关性肠炎的临床处置及转归

基于 CTCAE 5.0 分级标准, 20 例病例中, ICI 相关性肠炎 1 级 1 例 (5.0%), 2 级 5 例 (25.0%), 3 级 9 例 (45.0%), 4 级 5 例 (25.0%)。病变范围方面, 病例以广泛结肠型 E3 最为常见 (16 例, 80.0%), 其次为左半结肠型 E2 (3 例,

15.0%), 另有 1 例 (5.0%) 因缺乏内镜资料而无法明确分型。总体上, ICI 相关性肠炎多呈弥漫性结肠受累特点。治疗体系构建遵循分级管理原则, 糖皮质激素是 ICI 相关性肠炎的基础治疗药物。17 例 (85.0%) 患者接受糖皮质激素常规治疗方案, 其中 4 例 (20.0%) 重症患者接受甲泼尼龙冲击治疗 ( $500\sim1\,000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , iv, 3~5 d)。联合治疗策略显示, 11 例 (55.0%) 联用美沙拉嗪加强黏膜修复, 9 例 (45.0%) 难治性病例追加二线治疗, 包括 4 例 (20.0%) 采用静注人免疫球蛋白, 5 例 (25.0%) 选择生物制剂干预 (维得利珠单抗或英夫利西单抗)。总体转归方面, 4 例 (20.0%) 达到痊愈, 16 例 (80.0%) 获得好转, 未见无效及死亡病例, 提示分级干预策略整体疗效较好。见表 2。

## 2.7 关联性评价

关联性评价结果显示,4例(20.0%)评价为“很可能有关”,16例(80.0%)评价为“可能有关”。

## 3 讨论

### 3.1 ICI相关性肠炎与患者性别、年龄及原患疾病的关系

既往研究<sup>[13]</sup>显示,与男性相比,接受ICI治疗的女性发生irAE的风险增加了66%[OR=1.66,95%CI(1.37,2.01),P<0.001]。本研究中发生ICI相关性肠炎的男性占比为80.0%(16例),这一差异可能源于小样本量(n=20)引发的统计偏差,或研究人群的异质性如肺癌及结直肠癌患者中男性比例更高<sup>[14]</sup>。老年患者(≥60岁)3~4级肠炎的构成比高于<60岁的患者(75.0% vs. 62.5%),可能由于生理性衰老导致肠道结构与功能退化、多病共存累积性损害及多重用药引发的药物相关性肠黏膜损伤。针对老年人群,应通过个体化营养支持、合理用药管理及肠道菌群调节来降低肠炎发生风险。

原发肿瘤类型与ICI相关性肠炎特征密切相关。在6例接受ICI治疗的肺癌患者中,4例(66.7%)发生3~4级肠炎,该群体普遍接受较高剂量免疫治疗方案亦为潜在风险因素。此外,本研究观察到5例消化道肿瘤患者ICI相关性肠炎发生时间显著早于其他类型肿瘤患者,其中2例在首次给药1周内即出现症状,文献<sup>[15]</sup>报道胃肠道irAE多见于ICI治疗后6周内,这一现象可能源于肠道黏膜固有的免疫细胞富集如组织驻留记忆CD8<sup>+</sup>T细胞簇,进而增强局部免疫激活敏感性,加速irAEs的发生<sup>[16]</sup>。此外,化疗药物诱导的黏膜损伤进一步放大这一效应,通过破坏上皮屏障促进炎症级联反应,导致与ICI的协同毒性更早显现<sup>[17]</sup>。1例乳腺癌患者出现多系统免疫毒性(合并心肺功能异常),提示ICI可能通过全身性T细胞过度激活引发多系统炎症<sup>[18]</sup>。本研究的初步结果显示,存在营养不良风险(BMI<18.5 kg·m<sup>-2</sup>)的患者均发生3~4级ICI相关性肠炎,提示低BMI与重度肠炎风险升高之间可能存在一定关联。尽管因研究样本量有限且未进行统计校正,但这一发现为未来更大规模的研究提供了有价值的参考。既往研究<sup>[19~20]</sup>亦表明,营养不良可能破坏肠道

屏障、抑制免疫应答及扰乱菌群平衡从而加剧炎症级联反应,进而增加重度肠炎风险,这也为营养干预在毒性管理中的潜在价值提供了理论支持。

### 3.2 ICI相关性肠炎与治疗方案及发生时间的关系

ICI相关性肠炎的发生时间具有显著个体差异(5~558 d),60.0%的病例集中于首次给药后3个月内,其中消化道肿瘤患者更易早发。在本研究中相较PD-L1抑制剂,PD-1抑制剂导致的肠炎例数更多,与既往研究<sup>[21~22]</sup>结果一致。其可能机制主要在于PD-1抑制剂可同时阻断PD-1与PD-L1/PD-L2的结合,导致T细胞过度活化及肠道免疫稳态破坏;而PD-L1抑制剂仅特异性抑制PD-L1,在一定程度上保留了PD-L2所介导的免疫抑制信号,从而可能降低肠炎发生风险<sup>[23]</sup>。此外,肿瘤类型、肿瘤负荷、肠道菌群、联合治疗等临床因素也可能进一步扩大两类药物在肠炎风险中的差异<sup>[24~25]</sup>。本研究中联合治疗患者3~4级肠炎的构成比高于单药治疗患者(66.7% vs. 60.0%),从机制上看,化疗药物通过诱导局部免疫激活,与ICI引发的系统性T细胞失调产生叠加效应,从而加剧肠道炎症反应,导致更显著和持续的炎症级联激活<sup>[26~27]</sup>。然而,单药治疗患者仍出现3~4级病例,表明ICI本身即可引发严重肠道毒性,且其风险独立于累积剂量。因此,治疗方案需综合考虑肿瘤类型、药物类别及宿主易感性,优先评估联合治疗的获益-风险比,并针对高危人群实施早期监测。

### 3.3 ICI相关性肠炎的内镜及病理学特征

本研究发现,ICI相关性肠炎的内镜特征以广泛结肠型为主,表现为弥漫性黏膜充血水肿、糜烂及浅溃疡,其分布模式与溃疡性结肠炎相似,但鲜见克罗恩病的节段性病变。值得注意的是,溃疡的存在(尤其是直径>1 cm或深度>2 mm)可能与重症风险及激素抵抗显著相关,提示内镜评估对预后分层具有重要价值<sup>[28]</sup>。病理学特征方面,本研究中85.0%的病例存在固有层混合性炎性细胞浸润(以淋巴细胞及中性粒细胞为主),75.0%伴隐窝结构异常,包括隐窝炎、隐窝脓及隐窝扭曲变形,部分病例可见上皮内凋亡小体形成。上述病理改变与ICI介导的T细胞过度活化及肠上皮屏障破坏机制一致<sup>[2]</sup>。

### 3.4 ICI相关性肠炎的治疗与结局分析

糖皮质激素是ICI相关性肠炎的基础治疗药物,本研究中17例患者接受常规剂量泼尼松( $0.5\sim1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )治疗,3例重症病例辅以甲泼尼龙冲击疗法( $500\sim1\,000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ),整体临床缓解率较高。针对常规治疗应答不足的9例难治性肠炎患者,静注人免疫球蛋白及生物制剂展现出显著的补充疗效,且未增加继发感染风险。提示基于疾病严重程度的分级干预策略可有效改善预后,尤其为激素抵抗病例提供了可行的治疗路径。值得注意的是,4例患者在症状缓解后重启ICI治疗,只有1例鼻咽癌患者(病例12)肠炎复发,该患者具有ICI相关性肠炎发生的危险因素:合并胃肠道基础疾病、疾病分期为IV期<sup>[29]</sup>。转归分析表明,老年( $\geq60$ 岁)及存在营养不良风险( $\text{BMI} < 18.5\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )患者虽3~4级肠炎比例更高,但通过早期强化干预可实现疾病缓解。

在难治性ICI相关性肠炎的生物制剂治疗中,维得利珠单抗与英夫利西单抗虽临床缓解率相近,但各具特点。维得利珠单抗起效稍慢,但能更快实现激素减量、缩短住院时间,且复发率更低<sup>[30]</sup>。因此,药物选择应基于患者个体情况与治疗目标进行权衡。英夫利西单抗起效迅速,适用于需快速控制症状的重症住院患者;而维得利珠单抗因其肠道选择性高、系统性免疫抑制风险低,更适用于合并淋巴瘤、心力衰竭、肠道外感染或ICI相关性肝炎等并发症的患者。对于上述2种药物均不耐受的难治性病例,可考虑选用乌司奴单抗<sup>[31~32]</sup>。

本研究存在以下局限性:①仅为描述性统计分析,未设立对照组,无法计算发生率,也难以进行深入的相关因素分析以控制混杂;②样本量较小(仅20例)且为单中心回顾性分析,可能存在选择偏倚,且结果可能受到机构治疗方案和诊断标准等因素的影响,缺乏多中心验证;③缺乏长期随访数据,未评估ICI相关性肠炎的长期预后和复发情况;④研究未充分控制潜在的混杂因素,如患者的免疫状态和肠道菌群组成,这些因素可能影响结果,治疗方案的个体化差异也可能影响研究结论。未来研究应在更大样本量、多中心设计和更长随访的基础上进一步验证。

综上所述,本研究回顾性分析20例ICI相关

性肠炎病例,揭示男性、高龄( $\geq60$ 岁)及低BMI( $<18.5\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )患者易进展为重症,或与免疫衰老及菌群—屏障互作失衡相关。PD-1抑制剂较PD-L1抑制剂的中位发病时间短,联合化疗组肠炎风险及严重程度显著升高,提示药物类别与联合治疗的协同毒性。内镜特征以广泛结肠型炎症为主,病理表现为淋巴细胞浸润及隐窝结构异常。治疗策略方面,糖皮质激素联合生物制剂对难治性病例有效。针对ICI相关性肠炎高风险患者,应依据CTCAE分级标准制定个体化糖皮质激素治疗方案。本研究为中国人群ICI相关毒性管理提供了本土化循证依据,未来需通过构建风险分层防控体系完善精准化监护路径。

**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

- 1 Jayathilaka B, Mian F, Franchini F, et al. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Br J Cancer, 2025, 132(1): 51~57. DOI: 10.1038/s41416-024-02887-1.
- 2 王伟, 张敏, 陈白莉. 免疫抑制剂检查点相关肠炎的诊治进展[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021, 5(3): 237~241. [Wang W, Zhang M, Chen BL. Research progress of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis[J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases, 2021, 5(3): 237~241.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20210409-00027.
- 3 孙菁, 邹多武. 免疫检查点抑制剂治疗相关胃肠道不良反应的临床诊疗管理[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(3): 214~216. [Sun J, Zou DW. Clinical diagnosis and management of gastrointestinal side effects associated with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Chinese Journal of Digestion, 2021, 41(3): 214~216.] DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200313-00139.
- 4 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines<sup>®</sup> insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(9): 582~592. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0057.
- 5 Nakane T, Mitsuyama K, Yamauchi R, et al. Characteristics of immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a systematic review[J]. Kurume Med J, 2023, 68(2): 43~52. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS682006.
- 6 卢璐, 冯煜, 阎良. 6例免疫检查点抑制剂相关性结肠炎的临床特征分析[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(1): 45~49. [Lu L, Feng Y, Yan L. Clinical characteristics analysis of 6 cases of immune checkpoint inhibitor-related colitis[J]. Practical Pharmacy And Clinical Remedies, 2024, 27(1): 45~49.] DOI:

- 10.14053/j.cnki.pper.202401010.
- 7 谭蓓, 王汉萍, 李玥, 等. 免疫检查点抑制剂相关结肠炎八例临床特征分析 [J]. 中华消化杂志, 2021, 41(5): 330–335. [Tan B, Wang HP, Li Y, et al. Clinical characteristics of eight cases of immune checkpoint inhibitor-related colitis[J]. Chinese Journal of Digestion, 2021, 41(5): 330–335.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20201014-00602](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20201014-00602).
- 8 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编著. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 (2023 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 60–65.
- 9 王冬雪, 侯继秋, 张新茹, 等. 111 例药源性急性肾损伤临床特点及影响因素 [J]. 医药导报, 2019, 38(7): 961–965. [Wang DX, Hou JQ, Zhang XR, et al. Clinical characteristics and influencing factors of 111 cases of drug-induced acute kidney injury[J]. Herald of Medicine, 2019, 38(7): 961–965.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.028](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.028).
- 10 Rocha M, Correia de Sousa J, Salgado M, et al. Management of gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibitor[J]. GE Port J Gastroenterol, 2019, 26(4): 268–274. DOI: [10.1159/000494569](https://doi.org/10.1159/000494569).
- 11 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. Gut, 2006, 55(6): 749–753. DOI: [10.1136/gut.2005.082909](https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909).
- 12 中华医学会肠外肠内营养学分会. 营养风险及营养风险筛查工具营养风险筛查 2002 临床应用专家共识 (2018 版) [J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(3): 131–135. [Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition of the Chinese Medical Association. Expert consensus on nutritional risk and the clinical application of the nutritional risk screening 2002 (NRS-2002) tool (2018 edition)[J]. Chinese Journal of Clinical Nutrition, 2018, 26(3): 131–135.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.03.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.03.001).
- 13 Unger JM, Vaidya R, Albain KS, et al. Sex differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(13): 1474–1486. DOI: [10.1200/JCO.21.02377](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02377).
- 14 王劲松, 魏家燕, 彭敏. 2023 年美国癌症统计报告和全球最新癌症统计数据解读及启示 [J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(6): 523–527. [Wang JS, Wei JY, Peng M. Interpretation and enlightenment of 2023 American cancer statistics report and the latest global cancer[J]. Journal of Practical Oncology, 2023, 38(6): 523–527.] DOI: [10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.083](https://doi.org/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.083).
- 15 Wang F, Yang S, Palmer N, et al. Real-world data analyses unveiled the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors across cancer types[J]. NPJ Precis Oncol, 2021, 5(1): 82. DOI: [10.1038/s41698-021-00223-x](https://doi.org/10.1038/s41698-021-00223-x).
- 16 Luoma AM, Suo S, Williams HL, et al. Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy[J]. Cell, 2020, 182(3): 655–671. e622. DOI: [10.1016/j.cell.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.001).
- 17 Gu L, Khadaroo PA, Su H, et al. The safety and tolerability of combined immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4): a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 559. DOI: [10.1186/s12885-019-5785-z](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5785-z).
- 18 Blum SM, Zlotoff DA, Smith NP, et al. Immune responses in checkpoint myocarditis across heart, blood and tumour[J]. Nature, 2024, 636(8041): 215–223. DOI: [10.1038/s41586-024-08105-5](https://doi.org/10.1038/s41586-024-08105-5).
- 19 方建锋. 肠道菌群与代谢性疾病关系研究进展 [J]. 国际医药卫生导报, 2023, 29(16): 2225–2229. [Fang JF. Relationship between intestinal floras and metabolic diseases[J]. International Medicine and Health Guidance News. 2023, 29(16) : 2225–2229.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2023.16.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2023.16.002).
- 20 黄蓉, 欧希龙. 肠道黏膜屏障功能损伤机制及其防治的研究进展 [J]. 现代医学, 2015, (5): 659–662. [Huang R, Ou XL. Research progress on the mechanisms of intestinal mucosal barrier dysfunction and its prevention and treatment[J]. Modern Medical Journal, 2015, (5): 659–662.] DOI: [10.3969/i.issn.1671-7562.2015.05.037](https://doi.org/10.3969/i.issn.1671-7562.2015.05.037).
- 21 Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: incidence and management. A systematic review and Meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 109: 102440. DOI: [10.1016/j.ctrv.2022.102440](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102440).
- 22 王羽宁. 不同肿瘤中抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗相关不良反应的临床特征分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2024. DOI: [10.27162/d.enki.glin.2024.005316](https://doi.org/10.27162/d.enki.glin.2024.005316).
- 23 Wang Y, Zhou S, 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. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.0393](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393).
- 24 Ladjevardi CO, Skribek M, Koliadi A, et al. Differences in immune-related toxicity between PD-1 and PD-L1 inhibitors: a retrospective cohort study in patients with advanced cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 74(1): 14. DOI: [10.1007/s00262-024-03869-1](https://doi.org/10.1007/s00262-024-03869-1).
- 25 Xu Q, Hu J, Wang Y, et al. The role of tumor types in immune-related adverse events[J]. Clin Transl Oncol, 2025, 27(8): 3247–3260. DOI: [10.1007/s12094-024-03798-6](https://doi.org/10.1007/s12094-024-03798-6).
- 26 Yao J, Li M, Zhang H, et al. Differential risks of immune-related colitis among various immune checkpoint inhibitor regimens[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 87: 106770. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106770](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106770).
- 27 Yang W, Men P, Xue H, et al. Risk of gastrointestinal adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint Inhibitor plus chemotherapy: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 197. DOI: [10.3389/fonc.2020.00197](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00197).
- 28 于涛, 王鑫, 曹晓仓, 等. 肠镜检查在评估免疫检查点抑制剂相关结肠炎中的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2024, (17): 909–914. [Yu T, Wang X, Cao XC, et al. Clinical significance of colonoscopy in the evaluation of immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2024, (17): 909–914.] DOI: [10.12354/i.issn.1000-8179.2024.20240935](https://doi.org/10.12354/i.issn.1000-8179.2024.20240935).

- 29 时绘绘, 宇文利霞, 甄建龙, 等. 肺癌患者免疫检查点抑制剂相关胃肠道不良反应的影响因素分析及预测模型构建[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(19): 43–48, 84. [Shi HH, Yuwen LX, Zhen JL et al. Analysis of influencing factors and construction of predictive model for gastrointestinal adverse reactions related to immune checkpoint inhibitors in patients with lung cancer[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2024, 37(19): 43–48, 84.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-3429.2024.19.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2024.19.009).
- 30 Zou F, Faleck D, Thomas A, et al. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11): e003277. DOI: [10.1136/jitc-2021-003277](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003277).
- 31 刘玲, 董文道, 王邦茂, 等. 生物制剂治疗免疫检查点抑制剂相关性结肠炎的研究进展[J]. 中华炎性肠病杂志, 2023, 7(4): 355–359. [Liu L, Dong WX, Wang BM, et al. Research progress of biologics for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases, 2023, 7(4): 355–359.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101480-20221213-00204](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101480-20221213-00204).
- 32 Alorfi NM, Alourfi MM. Biologic therapy for refractory immune checkpoint inhibitor colitis[J]. Biologics, 2022, 16: 119–127. DOI: [10.2147/BTT.S367675](https://doi.org/10.2147/BTT.S367675).

收稿日期: 2025年07月31日 修回日期: 2025年11月20日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡