

· 实践与交流 ·

阿替利珠单抗致上消化道出血1例



刘鑫淼¹, 童晶晶²

1. 中日友好医院 (中日友好医院临床医学研究所) 护理部 (北京 100029)
2. 中日友好医院 (中日友好医院临床医学研究所) 感染疾病科 (北京 100029)

【摘要】 1例61岁女性晚期肝癌患者, 病史1年余, 既往曾接受多种化疗和靶向药物治疗, 因疾病进展和不良反应, 治疗方案调整为阿替利珠单抗单药治疗。患者使用阿替利珠单抗16周期后, 出现呕血, 血红蛋白 $44\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 消化道内镜示胃、十二指肠广泛糜烂, 确诊为上消化道出血, 考虑与阿替利珠单抗相关, 采用Naranjo's评估量表进行不良反应关联性评价, 结果为“很可能有关”。经停药、对症支持治疗后, 血红蛋白恢复至 $61\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。出院后第8周随访患者, 未再出现呕血、黑便等消化道不适。阿替利珠单抗在我国上市时间短, 国内尚无该药引起上消化道出血的相关报道。该病例提示临床治疗中需关注阿替利珠单抗的严重胃肠道不良反应, 确保患者安全有效用药。

【关键词】 阿替利珠单抗; 上消化道出血; 免疫检查点抑制剂; 药品不良反应

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

A case of upper gastrointestinal bleeding caused by atezolizumab

LIU Xinmiao¹, TONG Jingjing²

1. Department of Nursing, China-Japan Friendship Hospital (Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital), Beijing 100029, China

2. Department of Infectious Disease, China-Japan Friendship Hospital (Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital), Beijing 100029, China

Corresponding author: TONG Jingjing, Email: tongjingjingcat@163.com

【Abstract】 A 61-year-old female patient with advanced liver cancer, with a medical history of more than one year, had received various chemotherapy and targeted drugs in the past. Due to disease progression and adverse reactions, the treatment regimen was adjusted to atezolizumab monotherapy. After using atezolizumab for 16 cycles, the patient developed hematemesis with a hemoglobin level of $44\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. Gastrointestinal endoscopy revealed extensive erosion of the stomach and duodenum, and the patient was diagnosed with upper gastrointestinal bleeding. Considering the correlation with atezolizumab, a causality assessment using the Naranjo Assessment Scale was "likely". After drug discontinuation and symptomatic support treatment, the patient's hemoglobin level recovered to $61\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. The patient was followed up at 8 weeks after discharge, and no digestive tract discomfort such as hematemesis and black stool occurred again. Atezolizumab has been on the market for a short time in China, and there is no related report of upper gastrointestinal bleeding with this drug in China. This case suggests that severe gastrointestinal adverse reactions of atezolizumab should be paid attention to in clinical treatment

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503222

通信作者: 童晶晶, 博士, 副主任医师, Email: tongjingjingcat@163.com

to ensure safe and effective medication for patients.

【Keywords】Atezolizumab; Upper gastrointestinal bleeding; Immune checkpoint inhibitors; Adverse drug reactions

阿替利珠单抗 (atezolizumab) 是一种程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)。它通过阻断 PD-L1 与其受体程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 和分化簇 80 (cluster of differentiation, CD80) 的结合, 解除肿瘤免疫抑制及 T 细胞耗竭状态, 从而促进肿瘤特异性 T 细胞的激活和增殖, 发挥抗肿瘤作用^[1]。目前, 阿替利珠单抗已被批准用于多种实体瘤的治疗, 包括不可切除或转移性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[2]。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (bevacizumab) 于 2020 年 5 月获得美国食品药品监督管理局批准^[2-3], 作为治疗晚期 HCC 的一线方案。尽管这种靶向免疫治疗方案给晚期肿瘤患者带来了显著临床获益, 但免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 也随之而来。其中胃肠道 irAEs 虽相对常见, 但由阿替利珠单抗引发的上消化道广泛糜烂伴出血的报道仍较罕见, 特别是在 HCC 治疗背景下更为少见。目前仅有 1 例国外相关报道^[4], 国内虽有信迪利单抗、尼沃单抗以及培美布仑单抗等 ICIs 引起胃病相关报道^[5-7], 但尚未见阿替利珠单抗引起消化道出血的类似病例报道。本文报道 1 例接受阿替利珠单抗治疗的晚期肝癌患者发生胃及十二指肠广泛糜烂伴出血的病例, 旨在提高临床对阿替利珠单抗所致胃肠道严重不良反应的认识, 强调早期识别和及时干预的重要性。本研究已通过中日友好医院临床研究伦理委员会审核通过 (审批件编号: 2024-KY-017-1), 并取得患者的知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 61 岁, 因“发现乙肝 10 年, 肝占位 1 年余, 呕血半日”于 2024 年 12 月 4 日收入院。患者 2014 年确诊为慢性乙型病毒性肝炎, 长期口服富马酸丙酚替诺福韦抗病毒治疗, 期间乙型肝炎病毒核酸持续阴性。2023 年 5 月检查肿瘤标记物甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) $81.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 糖类抗原 $19-9$ $43.7 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 癌

胚抗原 $1.32 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 腹部超声及增强 CT 均提示肝右叶占位。2023 年 6 月行肝部分切除术, 术后病理示: 中-低分化 HCC。2023 年 7 月复查 AFP 恢复正常, 但腹部增强 CT 示: 肝左叶转移瘤。予奥沙利铂 + 盐酸表柔比星 + 信迪利单抗治疗共 3 周期, 并联合甲磺酸仑伐替尼 8 mg , po, qd 靶向治疗 2 月余。2023 年 10 月因 AFP 升高至 $70 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 复查上腹部增强 CT 示肝转移瘤进展, 调整靶向治疗方案为甲磺酸阿帕替尼 250 mg , po, qd, 联合阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗治疗, 2023 年 11 月 7 日就诊于我院, 行阿替利珠单抗 (罗氏制药有限公司, 批号不详) $1200 \text{ mg} +$ 贝伐珠单抗 $300 \sim 700 \text{ mg}$ 治疗 (根据患者蛋白尿情况及体重变化调整贝伐珠单抗剂量), 每 3 周用药 1 次。2023 年 12 月 1 日复查 AFP $538.59 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 考虑上述治疗方案有效, 继续沿用当前治疗方案, 动态监测肿瘤标志物及影像学变化等。2024 年 7 月 3 日因尿蛋白 $5.24 \text{ g}/24 \text{ h}$, 考虑尿蛋白升高不排除贝伐珠单抗及甲磺酸阿帕替尼所致, 停用上述两药, 调整为阿替利珠单抗单药治疗。2024 年 12 月 4 日患者呕鲜红色血, 伴胃内容物, 急诊收治入院。患者既往高血压病史 10 余年, 现硝苯地平控释片 30 mg , po, qd 降压, 血压控制良好; 糖尿病史 10 年, 现盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g , po, qd 降糖, 血糖控制良好。否认消化道疾病史, 否认食物 / 药物过敏史及非甾体类抗炎药用药史。

入院体检: T 36.6°C , P 100 次 / 分, R 20 次 / 分, BP $85/52 \text{ mmHg}$; 患者神志清楚, 查体合作, 皮肤巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结无肿大。辅助检查: 白细胞计数 $4.2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血红蛋白 $44 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数 $125 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 超敏 C 反应蛋白 $3.81 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; AFP $768.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 糖类抗原 125 $116 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; 肝肾功能、凝血功能等正常。入院后予醋酸奥曲肽注射液 (以 $25 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速率持续静脉泵入, d1~d3) 及注射用艾司奥美拉唑钠 (40 mg , ivd, qd, d1~d7) 抑酸、注射用头

孢曲松钠 (1 g, ivd, qd, d1~d3) 抗感染、补液等对症治疗, 并申请输注红细胞。患者未再出现呕血, 无咳嗽、恶心、呕吐、上腹不适等症状, 血红蛋白稳定在 $60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右。2024 年 12 月 9 日上消化道内镜检查, 显示胃体、胃角、胃窦黏膜散在糜烂, 幽门口水肿缩小, 十二指肠可见广泛糜烂。幽门螺杆菌 DNA 探针检测阴性, 病理检查示: 黏膜轻度慢性炎, 黏膜肌增生。诊断: 上消化道出血。结合患者近期阿替利珠单抗用药史, 考虑为 ICIs 导致胃肠黏膜损伤可能性大, 遂暂停使用阿替利珠单抗, 加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, ivd, qd。2024 年 12 月 7 日, 患者血红蛋白恢复至 $61 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 粪便隐血试验转阴。2024 年 12 月 11 日, 患者病情平稳, 予以出院, 出院后继续口服甲泼尼龙片 $24 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 每周减量 4 mg 直至停药, 艾司奥美拉唑镁肠溶片 20 mg, po, bid, 碳酸钙 D_3 0.6 g, po, qd。出院 8 周后电话随访, 患者诉未再出现呕血、黑便、上腹不适等症状。由于肿瘤进展, 患者家属拒绝复查胃镜, 并放弃后续抗肿瘤相关治疗, 因此未再进一步随访。

2 讨论

2.1 不良反应关联性分析

胃、十二指肠广泛糜烂性出血在阿替利珠单抗说明书不良反应中未提及, 但在相关文献中有报道^[4, 8-11]。该患者在贝伐珠单抗 + 阿替利珠单抗靶免治疗 10 周期后, 出现尿蛋白 $5.24 \text{ g}/24 \text{ h}$ 而停用贝伐珠单抗, 单独使用阿替利珠单抗 6 周期

后出现胃肠道症状, 最终确诊为胃、十二指肠广泛糜烂, 表现为急性呕血, 符合时间相关性; 停用阿替利珠单抗并予对症治疗后患者血红蛋白稳定, 未再出现呕血、黑便等症状; 患者未再次使用阿替利珠单抗注射液; 阿替利珠单抗治疗期间患者的合并用药包括富马酸丙酚替诺福韦片、硝苯地平控释片、盐酸二甲双胍缓释片, 这 3 种药物均长期服用, 既往未出现该不良反应, 且此次住院期间未停用, 故可基本排除这 3 种药物的影响; 胃、十二指肠糜烂常见的致病因素包括幽门螺杆菌感染和非甾体类抗炎药使用, 但患者否认既往消化道疾病史和非甾体类抗炎药用史, 幽门螺杆菌检测阴性, 可排除上述因素; 此外, 患者无肝硬化失代偿期临床表现, 超声及影像学检查亦未见门静脉高压征象, 上消化道内镜检查未见食管或胃底静脉曲张, 血小板计数正常, 不支持门静脉高压性胃病诊断。综上分析, 该患者接受阿替利珠单抗治疗 16 个周期, 考虑到 irAEs 可累及多个器官, 且已排除其他常见病因, 结合病史、内镜表现及用药情况, 判断阿替利珠单抗致胃、十二指肠广泛糜烂性出血的可能性大。采用 Naranjo's 评估量表^[12]对不良反应与可疑药物的关联性进行评分, 结果为 7 分 (表 1), 表明该患者发生上消化道出血与阿替利珠单抗很可能有关。

2.2 阿替利珠单抗致胃、十二指肠糜烂的研究现状

随着 ICIs 的广泛应用, irAEs 对患者治疗连续性及生存结局的影响日益受到关注。本文收集

表 1 阿替利珠单抗致上消化道出血的 Naranjo's 评估量表评分

Table 1. The scores of the Naranjo's Assessment Scale for upper gastrointestinal bleeding caused by atezolizumab

评分项目	问题分值			得分
	是	否	未知	
1. 该不良反应是否有结论性报告?	+1	0	0	+1
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	+2
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1
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。

到 5 例可能由阿替利珠单抗诱发的上消化道黏膜病变的国外病例报道（表 2），结合本文报道的病例进行分析。6 例患者年龄最小 50 余岁，最大 71 岁，男性 5 例，女性 1 例；3 例患者接受联合抗肿瘤治疗，另 3 例单独用药；发病时间 17 d 至 48 周不等；主要临床表现包括黑便（2 例）、呕

血（2 例）、全身乏力、吞咽困难及腹痛等；内镜检查普遍发现胃、十二指肠弥漫性糜烂及溃疡形成，部分伴活动性出血；4 例患者治疗后症状改善，2 例患者因基础病进展或心搏骤停死亡；仅有 1 例患者重启阿替利珠单抗治疗，且未再发生上消化道不良反应。

表2 阿替利珠单抗诱发的上消化道黏膜病变文献病例
Table 2. Reported cases of upper gastrointestinal mucosal lesions induced by atezolizumab injection

文献	性别	年龄 (岁)	原发疾病	联合用药	不良反应 发生时间	停药/再 次用药	不良反应 临床表现	不良反应转归	关联性评价结果 (Naranjo's 评估 量表评分)
Fujii ^[8]	男	50+	未分化癌 (原发未明)	卡铂+培美曲塞+贝伐珠单抗→阿替利珠单抗→雷莫芦单抗联合多西他赛	2个月	是/否	乏力、厌食、腹痛	停药1.5个月后改善	可能有关 (4分)
Bapatla ^[4]	男	62	HCC	无	6周	是/是	黑便	质子泵抑制药治疗后缓解，再用药未复发	很可能有关 (6分)
Swei ^[9]	男	71	转移性尿路上皮癌	无	8周	是/否	吞咽疼痛、吞咽困难	缓解，后猝死	很可能有关 (7分)
Saito ^[10]	男	66	晚期小细胞肺癌	卡铂+依托泊苷+阿替利珠单抗	17 d	是/否	呕血	初治后缓解，11 d 后复发，再止血后病情恶化死亡	很可能有关 (7分)
Young ^[11]	男	71	右结肠腺癌术后	无	未提及	未提及	腹泻、便血、休克	随访未再出血，腹泻缓解	很可能有关 (7分)

关于免疫相关上消化道黏膜病变的病理机制，目前尚无统一论。ICIs 通过解除 T 细胞的免疫抑制状态，使其重新激活并攻击肿瘤细胞，但同时也可能攻击正常组织，包括胃肠道上皮细胞。已有研究^[13]表明，ICIs 引起的胃肠道不良反应的发生率约为 20%~30%，其中腹泻和腹痛最为常见，但也有部分患者出现严重的胃肠道出血、糜烂及溃疡等并发症。

本文报道的病例与收集的 5 例阿替利珠单抗相关上消化道黏膜病变病例，均在排除其他病因后，考虑为阿替利珠单抗引起的不良反应。免疫相关性上消化道黏膜病变的诊断依据排除性原则^[14]。由于阿替利珠单抗上市时间相对较短，相关不良反应的系统性报道尚不充分。在临床诊断过程中，由于上消化道黏膜病变并非 ICIs 特异性病变，需首先排除非甾体抗炎药相关性胃肠道损伤、幽门螺杆菌感染、应激性溃疡及基础疾病所致的消化道病变等常见原因。确诊需结合患者临床症状、内镜表现、组织病理学特征及免疫治疗用药史综合分析判断。

需要引起临床关注的是，irAEs 的发生在时间

上具有高度不确定性，部分患者在治疗初期无明显症状，或出现延迟性发作，导致诊断延误。Lan 等^[15]报道 1 例关节骨肉瘤患者接受替雷利珠单抗治疗 2 年后出现了弥漫性胃黏膜损伤，提示 irAEs 可远超典型时间窗口发生，增加了临床识别难度。因此，免疫治疗期间应提高对上消化道损伤的警觉性，重视非典型时程和隐匿表现，避免漏诊误判。

在管理策略方面，irAEs 的发生往往要求暂停甚至终止免疫治疗。然而，考虑到 ICIs 在多种晚期肿瘤中的疗效，再挑战逐渐成为不可避免的临床策略之一。有研究表明，部分患者在初次因 irAEs 停药后，通过个体化风险评估，可以安全地重新启动 ICIs 治疗并获益^[4, 16]。关于阿替利珠单抗的再挑战，目前文献报道仍较为有限，缺乏高等级证据支持。再挑战的决策应综合考虑首次不良反应的类型、严重程度、受累器官及患者整体状况。根据欧洲肿瘤内科学会^[17]、美国国家综合癌症网络^[18]及美国临床肿瘤学会^[19]等国际指南和专家共识，对于因轻中度 irAEs 停药且症状缓解至 1 级及以下的患者，可在密切监测下考虑免疫治疗再挑战；而对于发生 3 级及以上严重不

良反应,尤其是心脏或中枢神经系统受累的患者,再挑战应慎重评估并制定个体化策略。

尽管免疫治疗为许多晚期肿瘤患者带来了生存希望,但其不良反应的管理仍然是一个挑战。ICIs 相关的胃肠道损伤常具有隐匿性和延迟性,部分患者在治疗早期无明显症状,或症状易被误判为其他病因。此外,irAEs 可在治疗后数周至数月内甚至更长时间发生,提示其发生时间具有不确定性。因此,临床应加强对上消化道不良反应的识别意识,重视延迟发作的风险,做到早期识别、及时干预,以优化管理策略、改善患者预后。未来,应通过建立标准化诊断流程、优化干预策略及开展高质量研究,进一步提升免疫治疗的安全性及有效性,以减少不良反应影响,保障患者的生存获益与生活质量。

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

- Liu X, Lu Y, Qin S, et al. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(17): 2243–2256. DOI: [10.2217/fon-2020-1290](https://doi.org/10.2217/fon-2020-1290).
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894–1905. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745).
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma[EB/OL]. (2020–05–29) [2025–01–15]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>.
- Bapatla A, Tariq T, Haider MB, et al. Atezolizumab, a PD–L1 inhibitor: an association of bleeding gastric ulcer with its use[J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15637. DOI: [10.7759/cureus.15637](https://doi.org/10.7759/cureus.15637).
- 王锦坡, 李建英, 陈运新, 等. 信迪利单抗诱导的急性糜烂性出血性胃炎 1 例[J]. *中华消化内镜杂志*, 2025, 42(1): 70–73. [Wang JP, Li JY, Chen YX, et al. A case of sintilimab-induced acute erosive hemorrhagic gastritis[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2025, 42(1): 70–73.] DOI: [10.3760/cma.j.cn321463-20240626-00252](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321463-20240626-00252).
- Saito K, Ozono D, Nagumo H, et al. Temporal observation of endoscopic and histological findings of gastritis after administration of an immune checkpoint inhibitor: a case report[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2022, 15(2): 368–373. DOI: [10.1007/s12328-021-01582-5](https://doi.org/10.1007/s12328-021-01582-5).
- Ai Q, Chen W, Li Y, et al. Upper gastrointestinal tract IrAEs: a case report about sintilimab-induced acute erosive hemorrhagic gastritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 840916. DOI: [10.3389/fimmu.2022.840916](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840916).
- Fujii M, Ozato T, Mizukawa S, et al. A rare case of immunotherapy-induced cholangitis and gastritis[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(6): 1083–1090. DOI: [10.1007/s12328-020-01218-0](https://doi.org/10.1007/s12328-020-01218-0).
- Swei E, Lin A, Chang BW, et al. Proximal gastrointestinal ulcerations: a potential complication of atezolizumab therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(Suppl): S1082. DOI: [10.14309/00000434-201810001-01906](https://doi.org/10.14309/00000434-201810001-01906).
- Saito K, Nagumo H, Iwasaki M, et al. A case of severe acute hemorrhagic duodenitis after administration of immune checkpoint inhibitor[J]. *DEN Open*, 2021, 2(1): e19. DOI: [10.1002/deo2.19](https://doi.org/10.1002/deo2.19).
- Young K, Lin E, Chen E, et al. Small bowel hemorrhage from checkpoint inhibitor enteritis: a case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 345. DOI: [10.1186/s12876-021-01915-1](https://doi.org/10.1186/s12876-021-01915-1).
- 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).
- 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](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20200313-00139).
- Su F, Fan WX, Zhang Y, et al. A systematic review of gastritis as an immune-related adverse event in clinical interventions[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2408852. DOI: [10.1080/21645515.2024.2408852](https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2408852).
- Lan T, Yang WJ, Tong H. An overlooked cause of severe gastritis[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(5): e1–e4. DOI: [10.1053/j.gastro.2023.11.009](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.009).
- 刘敏, 杨丽妹, 尹月, 等. 帕博利珠单抗致严重免疫性肝损伤再挑战 1 例分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(2): 212–217. [Liu M, Yang LM, Yin Y, et al. A case of severe immune liver injury caused by pembrolizumab and rechallenge[J]. *Chinese Journal of Pharmacoevidemiology*, 2024, 33(2): 212–217.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202311017](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202311017).
- Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217–1238. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.10.001](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001).
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines® 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](https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0057).
- 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](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440).

收稿日期: 2025 年 03 月 31 日 修回日期: 2025 年 11 月 07 日
 本文编辑: 周璐敏 杨 燕