

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.036>

## PD-1 抑制剂免疫相关不良反应的研究进展

唐淑慧<sup>1,2</sup>, 李丽<sup>3</sup> 综述 侯黎莉<sup>3</sup> 审校(1. 同济大学医学院, 上海 200092; 2. 上海长海医院肿瘤科, 上海 200433;  
3. 上海市第九人民医院护理部, 上海 200011)

**[摘要]** 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)的应用是肿瘤治疗领域的重大突破, 是恶性肿瘤患者新的选择和希望。国家食品与药品管理监督局(Chinese Food and Drug Administration, CFDA)批准程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)免疫抑制剂用于多种肿瘤的治疗。但是PD-1抑制剂可引起自身免疫毒性, 虽然大多数免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)以1~2级为主, 但仍有部分患者发生危及生命的3~4级免疫毒性反应。

**[关键词]** 程序性细胞死亡蛋白-1; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 免疫相关不良反应

## Research progress of immune-related adverse reactions of PD-1 inhibitors

TANG Shuhui<sup>1,2</sup>, LI Li<sup>3</sup>, HOU Lili<sup>3</sup>(1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092; 2. Department of Oncology, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433;  
3. Nursing Department, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai 200011, China)

**Abstract** The application of immune checkpoint inhibitors (ICI) is a major breakthrough in the field of tumor treatment, and it is a new choice and hope for patients with malignant tumors. Chinese Food and Drug Administration (CFDA) has approved programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitors for the treatment of a variety of tumors. However, PD-1 inhibitors can cause autoimmune toxicity. Although most immune-related adverse events (irAEs) are in the level of grade 1–2, some patients still have life-threatening immunotoxic response in the level of grade 3–4.

**Keywords** programmed cell death protein 1; immune checkpoint inhibitor; immunotherapy; immune-related adverse reactions; nursing management

恶性肿瘤成为威胁人类健康的重大疾病。近几年恶性肿瘤的免疫治疗取得突破, 成为难治性或复发性肿瘤的新治疗方法。免疫检查点抑制

剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)是通过解除程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)或程序性死亡受体1(programmed

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-20

通信作者 (Corresponding author): 侯黎莉, Email: pisces\_liz@163.com

基金项目 (Foundation item): 上海长海医院护理立项课题 (2018HLZD03)。This work was supported by the Shanghai Changhai Hospital Nursing Project, China (2018HLZD03).

deathligand 1, PD-L1)免疫检查点对T细胞活化和增殖的抑制作用,恢复T细胞对肿瘤的杀伤功能,从而消除肿瘤<sup>[1]</sup>。PD-1抑制剂成为目前唯一在中国应用的免疫抑制剂。PD-1抑制剂通过激活人体自身免疫系统杀伤肿瘤,使恶性肿瘤患者广泛受益的同时,还非特异性激活免疫系统引起离散毒性,由此引起相应器官出现炎症症状,称之为免疫相关性不良反应(immune-related adverse events, irAEs)<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>显示:irAEs的发生率在15%~90%,严重的irAEs需要药物干预的比例在0.5%~13%,43%联合治疗的患者由于不良事件需要终止治疗。irAEs可以涉及多系统、多器官,发生时间无规律,可能在治疗期间或治疗停止后的任何时间发生,多数irAEs发生于首次给药后的3~6个月内,也可以在治疗结束1年后出现<sup>[3]</sup>。因此irAEs的早期识别、处理和护理成为PD-1抑制剂安全使用的重要内容。

## 1 PD-1 抑制剂的使用现状

目前上市的PD-1抑制剂有pembrolizumab和nivolumab。Pembrolizumab适用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞癌、尿路上皮癌、高度微卫星不稳定性/错配修复缺陷实体瘤及PD-L1阳性胃癌。Nivolumab适用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、头颈鳞癌、膀胱上皮癌、高度微卫星不稳定性/错配修复缺陷实体瘤及肝癌<sup>[4]</sup>。

## 2 irAEs 的发生率、临床表现、处理及护理

### 2.1 全身性毒性——疲劳

#### 2.1.1 发生率

Pembrolizumab导致的疲劳发生率为21%,nivolumab为30%。根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE v4.0)进行分级,疲劳程度均处于1~2级<sup>[5]</sup>。

#### 2.1.2 临床表现及处理

临床表现为全身处于无力状态,不易打起精神完成日常工作。1~2级疲劳不需要暂停使用PD-1抑制剂,因其干扰因素多,危害小,不需要使用药物干预。

#### 2.1.3 护理干预措施

##### 2.1.3.1 认知干预

患者的疲劳程度与其对症状出现的不确定性有关,当患者未能充分了解疾病相关知识、认知

自身病情发展时,常因不能够预测治疗效果及预后而产生不确定感,进而加重患者疲乏程度。因此,护士要告知患者疲劳的出现与疾病、心理、治疗等有关<sup>[6]</sup>,PD-1抑制剂治疗出现的疲劳在停药后会缓解,可以采用多途径健康教育方式来提高患者认知,减轻疲劳带来的危害,内容包括PD-1抑制剂治疗的机制、疲劳出现的原因及严重程度、缓解疲劳的方法等。

##### 2.1.3.2 运动干预

研究<sup>[7]</sup>发现:进行有氧运动的患者疲乏程度较低,因此,根据患者的病情、年龄、性别、重要器官的功能状态、运动爱好等因素,与患者共同商讨,充分健康教育,为患者制定个性化运动方案,如走路、登山、游泳、太极、健身操、骑自行车等大肌肉群节律性、重复性的运动,注意运动量的合理性,避免运动后心率 $>108 \text{ min}^{-1}$ 而出现其他不安全事件<sup>[7]</sup>。

##### 2.1.3.3 睡眠干预

研究<sup>[6]</sup>显示:良好的睡眠可以降低患者疲乏程度。目前提升睡眠质量的措施包括改善休息环境、减少夜间护理治疗对患者的打扰、睡前避免进食过多和进食刺激性食物、睡前热水足浴、睡前喝牛奶、睡前舒缓音乐疗法等,必要时服用安眠药帮助睡眠<sup>[6]</sup>。

##### 2.1.3.4 饮食干预

合理营养可以减轻疲劳的程度,饮食搭配遵循高蛋白、高维生素、高热量且清淡易消化的原则。护士根据患者血生化结果给予针对性饮食指导,保证患者身体营养供给,有助于减轻患者疲劳症状。

### 2.2 皮肤毒性——皮疹和瘙痒

#### 2.2.1 发生率

皮肤毒性是PD-1抑制剂最常见的irAEs,皮肤毒性一般在最初2个治疗周期内发生,PD-1抑制剂的皮肤毒性发生率为17%~40%<sup>[8]</sup>,CTCAE v4.0分级多数处于1~2级,高级别的皮肤毒性发生率为1%~3%。研究<sup>[9]</sup>发现:PD-1抑制剂与其他药物联合使用时,皮肤毒性发生更频繁、更严重、更早。

#### 2.2.2 临床表现及处理

皮疹包括红斑性皮疹、滤泡性皮疹、斑疹样皮疹、丘疹样皮疹等。斑丘疹最常见,常围绕上躯干散开,向心扩散,可能与瘙痒有关<sup>[10]</sup>。瘙痒是一种可立即引起搔抓愿望的主观感受,可伴或不伴有皮疹。为评估潜在的皮肤病,建议行全身皮肤检查,1级皮肤毒性应在继续免疫

治疗的同时,用中等效力的局部皮质类固醇治疗;对于2级皮肤毒性,建议使用高效局部皮质类固醇和/或0.5~1 mg/(kg·d)的强的松治疗;对于3级以上皮肤毒性,坚持免疫治疗,并用高效局部皮质类固醇和0.5~1 mg/(kg·d)的强的松治疗,如果没有改善,强的松剂量增加至2 mg/(kg·d),必要时皮肤科会诊;对于难治性病例,考虑使用GABA拮抗剂<sup>[11]</sup>。

在免疫治疗结束后,一旦症状缓解至≤1级,只需局部干预即可考虑恢复免疫治疗。

### 2.2.3 护理干预措施

#### 2.2.3.1 认知干预

在患者接受PD-1抑制剂治疗前充分告知皮疹及瘙痒的可能发生率,以及出现皮疹和瘙痒后的可治和可控性,从而减轻患者的心理压力。

#### 2.2.3.2 行为干预

在皮疹和瘙痒期间,嘱患者保持皮肤清洁和干燥,指导患者修剪指甲,尽量不要用指甲去抓挠皮肤,禁用肥皂、热水烫洗,注意保护皮肤的完整性,避免皮肤感染,一旦发生感染应及时就诊,避免更严重的并发症出现;有脓疱时不可挤压;宜穿全棉衣服,避免穿粗糙、过紧衣物,避免穿羊毛、尼龙等衣料的衣服,勤换衣裤,保持衣物清洁、干燥;不宜吃刺激性食物,忌饮浓茶、咖啡、酒类等饮料;指导患者规律生活,保持心情舒畅;适当参加体育锻炼,增强机体抵抗能力,减少皮疹及瘙痒的发生率<sup>[12]</sup>。一旦出现严重的皮疹及瘙痒,需要使用药物时,告知药物使用的方法、频次及注意事项,观察用药后皮疹及瘙痒的改善情况。

## 2.3 胃肠道毒性——腹泻、结肠炎、恶心

### 2.3.1 发生率

PD-1抑制剂相关的消化道毒性发生率较低,其中腹泻发生率约16.0%,3级以上腹泻(3级:与基线相比,腹泻次数≥7次/d或造瘘口排出物重度增加;4级:危及生命,需要紧急救治;5级:死亡)发生率约3%,在开始治疗后的6~8周出现;其他胃肠道毒性包括恶心、呕吐、腹痛,肠道不良反应多发生于使用PD-1抗体后的5~10 d<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>显示:接受pembrolizumab治疗的患者腹泻发生率为12%;结肠炎发生率为1.9%,发生的中位时间为3.6个月,中位持续时间为1.3个月;恶心发生率为10%。在接受nivolumab单药治疗的患者中,腹泻、结肠炎或排便频率增加的发生率为13.1%,恶心的发生率为12%<sup>[15]</sup>。大多数的严重程

度为1~2级,分别为8.5%和3.0%,3级以上的发生率为1.6%,发生的中位时间为1.8个月<sup>[10,13]</sup>。

### 2.3.2 临床表现及处理

胃肠道毒性表现为腹泻、结肠炎,包括水样性腹泻、腹痛、痉挛。腹泻为频繁的、水样的排便。恶心为以反胃和/或急需呕吐为特征的状态。胃肠道毒性的早期诊断及处理非常重要:1级轻微症状,密切监测,对症给予口服补液处理和胃肠动力抑制剂(洛派丁胺或复方地芬诺酯),2~3 d后如症状仍持续但无加重时,可应用布地奈德;2级中度腹泻,需要评估粪便情况,排除感染病因,给予皮质类固醇1~2 mg/(kg·d)治疗,同时行结肠镜检查,明确有无结肠炎;严重甚至危及生命的结肠炎(3级以上),永久停用PD-1抑制剂,并遵医嘱给予2~4 mg/(kg·d)的大剂量皮质类固醇,如果使用皮质类固醇3 d后症状仍无改善,则推荐每2周加用1次肿瘤坏死因子β抑制剂英夫利昔单抗。如果使用全身性皮质类固醇,应继续治疗,直到症状改善至≤1级,然后在4~6周内逐渐减少剂量,适当时从静脉注射甲泼尼龙注射液转为口服强的松<sup>[16]</sup>。

### 2.3.3 护理干预措施

#### 2.3.3.1 认知干预

在患者接受PD-1抑制剂治疗前充分告知胃肠道毒性的可能发生率,胃肠道毒性的临床表现及出现胃肠道毒性发生后的可治和可控性。

#### 2.3.3.2 行为干预

对于腹泻、结肠炎患者,观察患者腹泻、腹痛情况、粪便的色、质量以及肛周皮肤情况;密切监测体温变化;做好皮肤护理,及时擦拭,保持皮肤清洁干燥,及时更换床单,若肛周皮肤发红,及时使用皮肤保护剂如液体敷料等保护皮肤;按医嘱予蒙脱石散等止泻药物口服,补充电解质,观察血生化指标的变化,避免发生电解质紊乱;做好饮食指导,少食多餐,避免高纤维素饮食<sup>[17]</sup>。对于恶心患者,做好评估(评估患者相关病史、出入量、大便情况、体重变化、口腔黏膜程度、皮肤弹性、生命体征等),观察恶心发生的时间、次数;保持环境安静、整洁、空气清新、无异味,做好通风;做好饮食宣教,调整食物的色香味,进食富含营养和清淡易消化的饮食,避免进食气味太浓、油腻食物,切忌进食过热、辛辣食物,避免食用含5-羟色胺(5-HT)丰富的水果蔬菜,如香蕉、茄子、核桃等,可以食用一些清淡爽口的生拌凉菜,在饮食中可加一些生姜;注意口腔卫生;可以指导患者采用分散注意力、松弛

疗法、音乐疗法、冥想等方法,减轻恶心症状。

## 2.4 内分泌系统毒性——甲状腺功能障碍

### 2.4.1 发生率

免疫介导的内分泌腺功能障碍的表现包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、垂体炎、I型糖尿病和原发性肾上腺功能不全。PD-1抑制剂内分泌毒性最常见于甲状腺功能障碍,而I型糖尿病则相当罕见<sup>[18]</sup>。使用PD-1抑制剂单药治疗时内分泌系统毒性的平均发病时间为1.4~4.9个月。PD-1抑制剂单药使用时发生率为5%~10%,与其他药联合使用发生率上升至20%,严重程度均在1~2级<sup>[19]</sup>。

### 2.4.2 临床表现及处理

甲状腺功能减低主要是促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)和游离甲状腺素(T4)水平减低,患者表现为面色苍白、记忆力减退,食欲下降等。在甲状腺异常情况下,建议每4~6周进行一次常规监测<sup>[20]</sup>。对于甲状腺功能正常或无症状的患者,时间间隔可以延长到每12~18周次<sup>[20]</sup>。对于出现甲状腺功能减退的患者,需要考虑使用甲状腺激素替代治疗;有症状,特别是甲状腺功能亢进的患者,需要使用 $\beta$ 受体阻断剂治疗。严重内分泌毒性通常会导致永久性器官损伤,通常需要终生补充激素。到目前为止,没有证据表明大剂量皮质类固醇治疗可减轻大多数ICI介导的内分泌病患者的器官损伤;但是,皮质类固醇可能有助于缓解急性内分泌疾病的症状<sup>[21]</sup>。

### 2.4.3 护理干预措施

#### 2.4.3.1 认知干预

告知患者及家属内分泌毒性的相关知识。

#### 2.4.3.2 行为干预

观察生命体征变化及血生化结果的变化;对于体温过低的患者,调节室温为22~23℃,适当加穿衣服,睡眠时加盖被褥,冬天外出时应戴手套、穿袜子,注意保暖;做好用药指导,包括用药的时间、剂量、不良反应情况,告知患者遵医嘱用药的重要性和必要性,不可随意停药和改变剂量;做好饮食指导,给予高蛋白、高维生素、低脂肪、低钠饮食,细嚼慢咽,少量多餐,进食粗纤维食物如蔬菜、水果或全麦制品,每日摄入2 000~3 000 mL的水分,以保证大便通畅;给予心理支持,增强患者治疗疾病的信心。

## 2.5 免疫相关性肺炎

### 2.5.1 发生率

PD-1单药治疗引起的任何级别的肺炎发生率

均<5%,而高级别的肺炎发生率约为1%。从治疗开始到irAEs发病的中位数时间为2.5个月,在PD-1抑制剂治疗的患者中,咳嗽、呼吸困难等呼吸系统不良事件发生率高达20%~40%,其中2%~9%的患者发生3~4级咳嗽;1%~2%的患者发生3~4级呼吸困难;肺炎发生率为2%~4%,致死性肺炎发生率约0.2%<sup>[22-23]</sup>。

### 2.5.2 临床表现及处理

1级肺炎无症状,肺实质或单个肺叶的发病率<25%。2级肺炎的特点是出现新的或恶化的症状,包括呼吸短促、咳嗽、胸痛和发烧。3级肺炎为涉及肺的所有叶或肺实质的50%以上。这些症状通常限制了日常生活中的自理活动。危及生命的肺炎(4级)涉及严重的呼吸系统损害<sup>[24]</sup>。

1级肺炎采用剂量控制或口服皮质类固醇治疗,而所有中重度病例均接受口服或静脉注射皮质类固醇,严重者永久停用PD-1抑制剂,在皮质类固醇激素治疗2 d后无效,应加用环磷酰胺等;在3级以上的肺炎患者中,42%的患者需要单独使用免疫抑制剂如英夫利西单抗或环磷酰胺<sup>[25]</sup>。

### 2.5.3 护理干预措施

观察生命体征变化,特别是体温、氧饱和度,做好高热护理,予冰袋、擦浴等物理降温方法,体温控制不佳遵医嘱使用药物降温,及时更换衣物及床单,提高患者舒适度;观察血生化结果,白细胞、中性粒细胞、血清降钙素原等变化,观察影像学结果变化;指导患者有效咳嗽、深呼吸,床头抬高,改善肺功能;遵医嘱使用药物,告知作用及服药时间和剂量,观察疗效及不良反应<sup>[26]</sup>。

## 2.6 肝毒性

### 2.6.1 发生率

免疫相关的肝毒性发生率低于胃肠道毒性及皮肤毒性,肝毒性通常较轻,但在罕见病例中可能较严重甚至危及致命。门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的无症状升高是最常见的肝不良反应。PD-1抑制剂单药使用的免疫相关肝毒性的发生率为3%~9%,CTLA-4抗体与PD-1抑制剂联合应用的肝毒性发生率上升可达25%~30%<sup>[27]</sup>。

### 2.6.2 临床表现及处理

通常表现为无症状的氨基转移酶升高,可伴有胆红素升高,严重者可呈暴发性肝炎。对于氨基转移酶或总胆红素2级升高的患者,需停用

PD-1, 并且密切检测肝功能; 2级患者肝功能指标升高持续超过1~2周者, 需使用皮质类固醇激素治疗; 对于氨基转移酶或总胆红素3~4级升高的患者, 应永久停用PD-1抑制剂, 并使用皮质类固醇激素, 停止免疫治疗; 糖皮质激素治疗无明显改善时, 可考虑遵医嘱使用霉酚酸酯; 英夫利昔单抗具有肝毒性, 不适用于此类情况<sup>[28]</sup>。

### 2.6.3 护理干预措施

观察肝功能结果变化; 遵医嘱吸氧, 以提高血氧浓度, 增加肝细胞供氧量<sup>[29]</sup>; 及时、准确遵医嘱使用药物, 并注意药物不良反应; 给予饮食指导, 嘱患者高热量、高维生素、低脂饮食、高蛋白饮食, 如新鲜的蔬菜、水果、鱼汤、瘦肉等。

### 2.7 其他毒性

PD-1抑制剂还有很多其他毒性, 如神经毒性、血液毒性、心脏毒性等, 发生率低( $<1\%$ )<sup>[30]</sup>, 严重者可危及生命导致死亡, 因发生率低, 护理经验尚少, 期待更多样本量的研究。

## 3 结语

基于PD-1抑制剂免疫相关不良反应的以下特点: 目标器官广泛性、发生时随机性、严重程度难控性, 护理要做到早发现、早预防、早干预, 用药前做好认知干预, 告知患者PD-1抑制剂可能出现的irAEs, irAEs的症状及处理, 出院后做好延续护理, 定期随访, 及时发现irAEs, 及早进行干预, 降低损害。良好和规范的irAEs需要护理人员具有专业的免疫治疗相关知识, 需要更多护理经验, 需要形成系统的irAEs护理管理规范。

综上所述, PD-1抑制剂的应用越来越普遍, 是肿瘤治疗的重大突破, 患者获益多, 但是它的免疫相关不良反应用于患者也存在威胁, 影响器官和系统功能。irAEs发生缺乏规律性, 需要医护人员对irAEs更早的识别、干预和更规范的护理。目前特异性irAEs护理经验缺乏, 需要大量护理案例的总结。

### 参考文献

1. 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.
2. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(14): 272.
3. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma[J]. *Cancer*, 2013, 119: 1675-1682.
4. Lam LH, Lin SD, Sun J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunotherapy[M]//Patel SP, Kurzrock R. Early phase cancer immunotherapy. Cham: Springer International Publishing; 2018.
5. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.
6. 林丛, 杨娜妮, 严玲微. 个体化护理对肺癌患者化疗后疲乏及生活质量的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2015, 21(4): 383-385.
- LIN Cong, YANG Nawu, YAN Lingwei. Effect of individualized nursing on fatigue and quality of life of lung cancer patients after chemotherapy[J]. *Chinese Journal of Modern Nursing*, 2015, 21(4): 383-385.
7. 刘璐, 王晶晶. 癌症病人癌因性疲乏护理干预研究进展[J]. *全科护理*, 2017, 15(13): 1567-1569.
- LIU Lu, WANG Jingjing. Research progress of cancer-related fatigue nursing intervention for cancer patients[J]. *General Practice Nursing*, 2017, 15(13): 1567-1569.
8. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5): 560-575.
9. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375-2391.
10. 彭智, 袁家佳, 王正航, 等. ASCO/NCCN免疫治疗毒性管理指南解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(12): 38-47.
- PENG Zhi, YUAN Jiajia, WANG Zhenghang, et al. Interpretation of ASCO/NCCN immunotherapy toxicity management guidelines[J]. *Electronic Journal of Comprehensive Treatment of Cancer*, 2018, 4(12): 38-47.
11. 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.
12. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 345-361.
13. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced

- melanoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(9): 1675-1682.
14. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(8): 1695-1705.
  15. 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.
  16. Hsieh AH, Ferman M, Brown MP, et al. Vedolizumab: a novel treatment for ipilimumab-induced colitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr2016216641.
  17. McGettigan S, Rubin KM. PD-1 inhibitor therapy: consensus statement from the faculty of the melanoma nursing initiative on managing adverse events[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2017, 21(4 Suppl): 42-51.
  18. 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.
  19. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 195-207.
  20. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 58: 70-76.
  21. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.
  22. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717.
  23. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2: 1607-1616.
  24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
  25. 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.
  26. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 928-933.
  27. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976-987.
  28. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6): 1181-1190.
  29. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(8): 760-765.
  30. Spankuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, et al. Severe hepatitis under combined immunotherapy: resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 203-205.

本文引用: 唐淑慧, 李丽, 侯黎莉. PD-1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 720-725. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.036

**Cite this article as:** TANG Shuhui, LI Li, HOU Lili. Research progress of immune-related adverse reactions of PD-1 inhibitors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 720-725. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.036