中国临床肿瘤学会（CSCO）

免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)

MANAGEMENT OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-RELATED TOXICITY

2019

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 . 2019 / 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. —北京：人民卫生出版社，2019

ISBN 978-7-117-28350-2

Ⅰ. ①中… Ⅱ. ①中… Ⅲ. ①免疫抑制剂 – 毒性 – 管理 – 指南 Ⅳ. ①R979.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2019）第 057646 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有，侵权必究！

中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2019

组织编写：中国临床肿瘤学会指南工作委员会
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：

经　　销：新华书店
开　　本：787 × 1092　1/32　**印张：**4
字　　数：81 千字
版　　次：2019 年 4 月第 1 版　2019 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-28350-2
定　　价：　元

打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组　长　李 进

副组长　（按姓氏汉语拼音排序）

程　颖　郭　军　赫　捷　江泽飞　梁　军
马　军　秦叔逵　王绿化　吴一龙　徐瑞华

中国临床肿瘤学会（CSCO）
免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南

2019

安印通

专家组组长

秦叔逵

副组长（按姓氏汉语拼音排序）

郭　军　李　进　梁　军　林桐榆　罗荣城　马　军　邱文生
王宝成　徐兵河　叶定伟　张　力　朱　军　朱　波

秘书组

王　俊　薛俊丽

专家组成员（按姓氏汉语拼音排序）（* 为执笔人）

郭　军　北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科
郭　晔　同济大学附属东方医院肿瘤科
李　进　同济大学附属东方医院肿瘤科
梁　军　北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科

录印前

林桐榆　中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科
罗荣城　南方医科大学肿瘤中心肿瘤内科
马　军　哈尔滨血液病肿瘤研究所
刘秀峰 *　中国人民解放军东部战区总医院全军肿瘤中心肿瘤内科
秦叔逵　中国人民解放军东部战区总医院全军肿瘤中心肿瘤内科
邱文生　青岛大学附属医院肿瘤内科
斯　璐 *　北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科
苏春霞 *　同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
孙建国 *　陆军军医大学第二附属医院肿瘤科
王宝成　中国人民解放军第 960 医院肿瘤科
王　洁　中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科
王　俊 *　中国人民解放军第 960 医院肿瘤科
徐兵河　中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科

薛俊丽 * 同济大学附属东方医院肿瘤科
杨云鹏 * 中山大学肿瘤防治中心内科
叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
章必成 * 武汉大学人民医院肿瘤内科
张 力 中山大学肿瘤防治中心内科
张小田 * 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
周彩存 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
朱 军 北京大学肿瘤医院淋巴肿瘤内科
朱 波 陆军军医大学第二附属医院肿瘤科

发印前

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中或地区差异性显著的国家和地区。中国是幅员辽阔，地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

2019 年 1 月

发印前

CSCO 诊疗指南证据类别（2019） / 1
CSCO 诊疗指南推荐等级（2019） / 2
一、特殊人群筛查与基线检查 / 3
二、毒性管理 / 13
毒性分级管理原则 / 14
常见毒性管理 / 17
皮肤毒性 / 17
皮肤毛细血管增生症 / 23
内分泌毒性 / 24
肝脏毒性 / 33
胃肠毒性（腹泻 / 结肠炎） / 37
肺毒性（肺炎） / 41
类风湿性 / 骨骼肌毒性 / 47
输注反应 / 52
少见毒性管理 / 54
神经毒性 / 54
血液毒性 / 61

发印前

肾脏毒性 / 69
心脏毒性 / 72
眼毒性 / 75
三、毒性监测 / 79
四、附录 / 85
附录 1　重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性 / 86
附录 2　免疫检查点抑制剂的毒性特征 / 90
附录 3　中国人群的毒性数据 / 94
参考文献 / 99

发行前

CSCO 诊疗指南证据类别（2019）

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识（支持意见≥ 80%）
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识，但争议小（支持意见 60%~80%）
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 – 对照研究	一致共识（支持意见≥ 80%）
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 – 对照研究	基本一致共识，但争议小（支持意见 60%~80%）
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大（支持意见 <60%）

CSCO 诊疗指南推荐等级（2019）

推荐等级	标准
Ⅰ级推荐	**1A 类证据和部分 2A 类证据** 一般情况下，CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为Ⅰ级推荐。具体来说，CSCO 指南Ⅰ级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；Ⅰ级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
Ⅱ级推荐	**1B 类证据和部分 2A 类证据** 一般情况下，CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为Ⅱ级推荐。具体来说，CSCO 指南Ⅱ级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为Ⅱ级推荐
Ⅲ级推荐	**2B 类证据和 3 类证据** 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为Ⅲ级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

一、特殊人群筛查与基线检查

发印前

特殊人群筛查

特殊人群[a]	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
自身免疫性疾病患者[b]			某些情况下可考虑使用免疫检查点抑制剂（ICIs）
乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）携带者[c]	使用 ICIs		
接受造血干细胞或器官移植的患者[d]			某些情况下可考虑使用 ICIs
妊娠期患者[e]	不推荐使用 ICIs		
更换 ICIs 治疗的患者[f]			某些情况下可考虑使用 ICIs
驱动基因突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）患者[g]			某些情况下可考虑使用 ICIs

免印前

特殊人群筛查（续表）

特殊人群[a]	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
一般状况较差的患者[h]		谨慎使用 ICIs	
老年患者[i]	可使用 ICIs		
艾滋病病毒（HIV）携带者[j]		某些情况下可考虑使用 ICIs	
免疫接种的患者[k]	使用程序性死亡蛋白 -1（PD-1）和程序性死亡配体 -1（PD-L1）抑制剂		

上述证据级别全部为 2A 类证据

受印前

【注释】

a. 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）相关的毒性包括免疫相关的不良事件（immune-related adverse effects，irAEs）和输注反应，也包括可能发生的脱靶反应。由于某些特殊人群存在潜在的 ICIs 相关的毒性或其他非预期的毒性风险，所以针对这部分人群，临床医师必须在治疗前与患者及其家属充分沟通，权衡利弊，告知潜在的毒性风险，谨慎选择 ICIs 治疗[1]。

b. 自身免疫性疾病患者是 ICIs 治疗的潜在人群[2]。然而，有自身免疫性疾病病史或正在接受原发病治疗的患者，有可能在接受 ICIs 治疗后出现原发病症状恶化，或出现新的免疫相关症状，有时会危及生命（例如重症肌无力）。与程序性死亡蛋白 -1（programmed death protein 1，PD-1）和程序性死亡受体 -1（programmed death ligand 1，PD-L1）抑制剂比较，细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）抑制剂导致基础的自身免疫性疾病恶化的发生率更高，且症状更加严重。针对这部分病人，接受 ICIs 免疫时需要密切监测；在启动 ICIs 治疗之前，尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围（<10mg/ 日）。此外，自身免疫性神经系统疾病患者或危及生命的自身免疫性疾病的患者，尤其是免疫抑制药物不能控制或需要大剂量免疫抑制药物控制病情的患者，不适合 ICIs 治疗[1]。

c. 有病毒性肝炎病史的患者是 ICIs 治疗的潜在人群。感染乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）或丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）的肝癌患者也可以安全使用 ICIs，且疗效与未感染

患者相当。在 SHR-1210（Camrelizumab）治疗晚期肝癌的Ⅱ期研究中，纳入的 HBV 阳性患者占 83.9%，3~4 级治疗相关的毒性发生率为 19.4%[3]。在 CheckMate 040 研究中，HBV 或 HCV 阳性的肝癌患者接受纳武利尤单抗（Nivolumab）治疗，总体肝脏毒性发生率为 31.6%（37/117），中位发生时间为 6 周，70% 的患者经过处理后肝脏毒性缓解，中位缓解时间为 10.1 周；3~4 级肝脏毒性发生率为 14.5%（17/117），中位发生时间为 2.1 周，88% 的患者经过处理后肝脏毒性缓解，中位缓解时间为 8 周[4]。

d. 接受造血干细胞或器官移植的患者也是 ICIs 治疗的潜在人群，特别是之前没有出现过移植物抗宿主疾病（graft versus host disease，GVHD）的患者，但除外需要高剂量免疫抑制剂控制病情的患者[1]。既往接受过实体器官移植，且发生移植物排斥时有可行替代治疗方案的患者，可能是 ICIs 治疗的适应证（无移植排斥的证据且处于免疫抑制的维持治疗阶段）；先前接受过异基因干细胞移植者可能是 ICIs 治疗的适应人群。然而，有报道显示，接受 ICIs 治疗会导致 GVHD 或移植器官衰竭，因此在启动 ICIs 治疗前，需要和患者及移植外科医师讨论这些风险[5]。

e. 妊娠母体对胎儿是天然免疫耐受的，胎盘表达的 PD-L1 参与其中，因此妊娠期女性患者如果接受 ICIs 治疗，有可能会打破免疫耐受，导致流产、死胎和新生儿死亡的风险增加。不过，最近有妊娠期恶性黑色素瘤患者接受联合 ICIs 治疗后顺利分娩下早产儿的案例报道[6, 7]。

f. 先接受 PD-1 抑制剂治疗后接受 CTLA-4 抑制剂治疗，或先接受 CTLA-4 抑制剂治疗再接受 PD-1 抑制剂治疗，可能都会增加 3~4 级 irAEs 的发生率，最高可达 35%[1, 8]。

g. 驱动基因突变阳性的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者接收 ICIs 联合分子靶向治疗会产生较高的 3~4 级 irAEs，最常见和严重的是肺毒性和肝脏毒性[9-11]。

h. 在 CheckMate 171 研究中，98 名 ECOG 体力状况评分≥ 2 的患者接受纳武利尤单抗（Nivolumab）治疗，3~4 级治疗相关的不良事件发生率为 2%[12]，安全性可控。然而，考虑到一般状况较差（ECOG 体力状况评分≥ 2）的患者使用 ICIs 治疗的获益程度有限，因此建议谨慎使用 ICIs[12]。

i. 目前，国外的大部分 ICIs 临床试验对年龄未作明确限制，参加临床试验的老年患者（≥ 65 岁）占总人群的 35%~50%，年龄多为 65~75 岁；更高年龄（≥ 75 岁）的患者入组数据缺乏。在 CheckMate 171 研究中，279 名年龄≥ 70 岁的患者接受纳武利尤单抗（Nivolumab）治疗，3~4 级治疗相关的不良事件发生率为 3.9%[12]。2018 年 ASCO 年会报道的一项回顾性研究显示，年龄 <70 与≥ 70 岁的患者相比，ICIs 相关的毒性谱相当（41% *vs.* 44%，*P*=0.69）[13]。最近，一项回顾性研究比较了不同年龄（<60，60~69，70~79 和≥ 80 岁）的晚期 NSCLC 患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效，发现≥ 80 岁的患者无论是无进展生存（progression-free survival，PFS）还是总生存（overall survival，OS）都低于其他年龄组[13]。然而，考虑到 CTLA-4 抑制剂有较高的 3~4 级毒性，建议老年患者慎重选择 CTLA-4 抑制剂单药或联合治疗。

j. 有 HIV 感染病史的患者可能是 ICIs 治疗的潜在人群。目前，仅有关于 HIV 阳性患者接受 ICIs 治疗的个案或小样本数据报道。回顾性研究显示，ICIs 会激活 CD4+ 或 CD8+T 细胞，但并不影响病毒 DNA 复制或增加病毒感染率，3~4 级治疗相关的毒性发生率为 7%。值得注意的是，ICIs 会增加 Castleman 疾病和 Kaposi 肉瘤相关疱疹引起的炎性细胞因子综合征的风险[14]。

k. 在 ICIs 治疗过程中，允许使用灭活或灭活制剂的疫苗，但不建议在 ICIs 治疗期间接种活疫苗。在一项回顾性研究中，127 名 NSCLC 患者在接受纳武利尤单抗（Nivolumab）治疗期间进行了流感疫苗接种，irAEs 发生率为 26%，严重 irAEs 为 7%，与未接种的患者基本一致（irAEs 总体和严重发生率分别为 22% 和 4%）[15]。

基线检查

检查项目[a]	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
一般情况	体格检查（包括神经系统检查） 全面询问患者的自身免疫性疾病、内分泌疾病及感染性疾病（HBV、HCV 或 HIV 等）病史 吸烟史、家族史、妊娠状况、既往接受抗肿瘤治疗的情况和基线用药情况 排便习惯（频率、形状）	特定肿瘤类型的基因突变状态（如 NSCLC）[b]	
影像学检查[c]	胸、腹和盆腔电子计算机断层扫描（CT）检查	特定部位的 CT 检查	脑磁共振（MRI）、全身骨扫描

基线检查（续表）

检查项目[a]	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
一般血液学检查	血常规 生化（包括血糖、血脂等） 感染性疾病筛查：HBsAg、HBsAb、HBcAb，HCVAb，HIV抗体和HIV抗原（p24）等[d, e]	巨细胞病毒（CMV）抗体，T细胞斑点（T-Spot）检测 如果血糖升高，行糖化血红蛋白（HbA1c）检测	HBV-DNA、HCV-RNA检测
皮肤、黏膜	皮肤、黏膜检查，尤其针对有自身免疫性皮肤病史的患者		
胰腺	不需要行基线检查	若有症状，监测血、尿淀粉酶，并行胰腺影像学检查	
甲状腺[f]	甲状腺功能检测（TFTs），包括促甲状腺激素（TSH）、游离甲状腺素（T3和T4）等	如果TSH高，查抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb） 如果TSH低，查促甲状腺激素受体抗体（TRAb）	
肾上腺、垂体[f]	肾上腺：早晨8点血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素（ACTH）等 垂体：TFTs	其他：黄体生成素（LH）、卵泡刺激素（FSH）和睾酮等	

仅印刷

基线检查（续表）

检查项目[a]	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
肺	静息或活动时血氧饱和度 常规胸部影像学检查	既往有肺部疾病【如慢性阻塞性肺疾病（COPD）、间质性肺病、结节病或肺纤维化等】的患者，行肺功能检查和六分钟步行试验（6MWT）	
心血管	心肌酶谱 心电图（ECG） 心脏彩超（射血分数）	心梗标志物（如肌钙蛋白I或T等）、脑钠肽（BNP）或氨基末端B型脑钠肽前体（pro-BNP）	24小时动态ECG检查
类风湿性/骨骼肌		对既往有相关疾病的患者，酌情行关节检查/功能评估	对怀疑有自身免疫性疾病患者，行自身抗体、红细胞沉降率（ESR）等检查

上述证据级别全部为2A类证据

【注释】

a. 在开始 ICIs 治疗之前，医师必须评估患者发生毒性的易感性，并进行 irAEs 相关的患者教育[1，16]。

b. 对于表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、间变性淋巴瘤激酶（anapastic lymphoma kinase，ALK）等驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者，联合靶向药物酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）和 ICIs 会增加毒性风险[1，9–11]。

c. 基线的影像学检查对于判断甲状腺、垂体和肺等器官的毒性非常有帮助。有报道显示，影像学检查可及时发现 74% 的 irAEs[17]。

d. 使用肿瘤坏死因子 –α（tumor necrosis factor–α，TNF–α）抑制剂（如英夫利西单抗）来处理 irAEs 可能增加 HBV 再激活的风险，因此在使用 TNF–α 抑制剂之前应检查 HBV 和 HCV 复制情况[1]。

e. 使用 TNF–α 抑制剂可能增加结核（tuberculosis，TB）活动的风险，因此在使用 TNF–α 抑制剂之前应筛查潜伏性 / 活动性 TB[1]。

f. 基线甲状腺、垂体和肾上腺功能检查十分重要，可以协助医师通过检测值的变化来判断是否发生了内分泌毒性[1]。

二、毒性管理

受控前

毒性分级管理原则

分级 [a, b]	住院级别	糖皮质激素 [c-h]	其他免疫抑制剂 [i]	ICIs 治疗
G1	无需住院	不推荐	不推荐	继续使用
G2	无需住院	局部使用糖皮质激素 [j]，或全身使用糖皮质激素，口服泼尼松，0.5~1mg/（kg·d）	不推荐	暂停使用 [k]
G3	住院治疗	全身糖皮质激素治疗，口服泼尼松或静脉使用 1~2mg/（kg·d）甲基泼尼松龙	对糖皮质激素治疗 3~5 天后症状未能缓解的患者，可考虑在专科医师指导下使用	停用，基于患者的风险 / 获益比讨论是否恢复 ICIs 治疗
G4	住院治疗，考虑收入重症加强护理病房（ICU）治疗	全身糖皮质激素治疗，静脉使用甲基泼尼松龙，1~2mg/（kg·d），连续 3 天，若症状缓解逐渐减量至 1mg/（kg·d）维持，后逐步减量，6 周左右减量至停药	对糖皮质激素治疗 3~5 天后症状未能缓解的患者，可考虑在专科医师指导下使用	永久停用

【注释】

a. 在开始治疗前，所有患者都应该被告知 ICIs 治疗潜在的毒性。在出现毒性时，患者应该及时向治疗团队（医护人员）报告可疑症状，并及时就诊，在门诊或住院接受评估、检查、诊断，以便医护人员及时采取措施来防止毒性的进一步恶化。目前，ICIs 刚被获批在国内用于抗肿瘤治疗，广大从事肿瘤专业的医护人员认识和处理毒性的经验不足；而且部分患者可能会在非专业机构输注药物，因此也有必要提高急诊医师、社区医师对毒性的认识。

b. 临床处理毒性是按照分级原则进行的。美国国立卫生研究院癌症研究所制定的《常见不良反应术语评定标准（CTCAE_4.03）》对不良反应的术语和严重程度进行了分级，然而使用 CTCAE 来分级毒性存在一定的局限性，有时会低估或高估毒性出现的几率和严重程度[18]。本指南将毒性分为五个级别：G1，轻度毒性；G2，中度毒性；G3，重度毒性；G4，危及生命的毒性；G5，与毒性相关的死亡；基本对应于 CTCAE_4.03 的不良反应分级[1]。

c. 毒性管理在很大程度上依赖于使用糖皮质激素。糖皮质激素是常用的免疫抑制剂。临床上应该根据毒性分级来判断是否使用糖皮质激素，以及使用激素的剂量和剂型。G1~G2 的毒性一般选择口服的糖皮质激素制剂。不过，有时由于严重毒性来势凶险，例如心脏、肺、肝脏和神经系统毒性，要首选高剂量静脉滴注糖皮质激素[19]。使用糖皮质激素要及时，延迟使用（>5 天）会影响部分 ICIs 相关毒性的最终处理效果，例如腹泻 / 结肠炎[20]。为防止毒性复发，糖皮质激素减量应逐步进行（>4 周，有时需要 6~8 周或更长时间），特别是在治疗免疫相关性肺炎和肝炎之时。

d. 因为毒性使用糖皮质激素是否对 ICIs 治疗疗效存在不利影响，目前缺乏确切的临床证据，但长期、较高剂量地使用糖皮质激素可能对治疗有负性影响[21]。通常，不建议在 ICIs 治疗前使用糖皮质激素来预防输注反应。

e. 长期使用糖皮质激素可能会增加机会性感染的风险。建议对长期使用糖皮质激素（泼尼松 >20mg/ 日，持续 4 周以上）的患者，针对性予以预防卡氏肺孢子菌肺炎的措施。对更长时间使用糖皮质激素（泼尼松 >20mg/ 日，持续 6~8 周以上）的患者，还要考虑使用抗真菌药物来预防真菌性肺炎（如氟康唑）[16, 22-24]。

f. 长期使用糖皮质激素的患者，如果正在使用非甾体类抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAIDs）或抗凝药物，推荐同时使用质子泵抑制剂或 H2 受体阻滞剂治疗[16, 22-24]。

g. 长期使用糖皮质激素的患者有发生骨质疏松症的风险，推荐口服补充维生素 D 和钙片预防骨质疏松症[16, 22-24]。

h. 需要注意的是，甲状腺功能减退和其他内分泌毒性（如糖尿病），不需要糖皮质激素治疗，但推荐使用替代性激素治疗[16, 22-24]。

i. 在糖皮质激素无效的情况下可以考虑使用其他免疫抑制剂，包括 TNF-α 抑制剂（如英夫利西单抗）、麦考酚酯、他克莫司及生物性免疫制剂如抗胸腺细胞球蛋白（anti-human thymocyte globulin，ATG）等[16, 22-24]。

j. 皮疹时推荐局部短期使用强效糖皮质激素，而不是长期使用弱效糖皮质激素[16, 22-24]。

k. 如仅表现为皮肤或内分泌症状，可继续 ICIs 治疗[16, 22-24]。

常见毒性管理

皮肤毒性 [a-g]

分级	描述	Ⅰ级推荐 [h]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
斑丘疹 / 皮疹 [i]				
G1	斑疹 / 丘疹区域 <10% 全身体表面积（BSA），伴或不伴症状（例如：瘙痒、灼痛或紧绷）	继续 ICIs 治疗 局部使用润肤剂 口服抗组胺药物 使用中等强度的糖皮质激素（局部外用）		必要时进行血常规、肝肾功能检查
G2	斑疹 / 丘疹区域占 10%~30% 全身 BSA，伴或不伴症状（例如：瘙痒、灼痛或紧绷）；日常使用工具受限	局部使用润肤剂 口服抗组胺药 使用强效的糖皮质激素外用和 / 或泼尼松，0.5~1mg/（kg·d）	考虑暂停 ICIs 治疗	必要时进行血常规、肝肾功能检查 考虑转诊至皮肤科并行皮肤活组织检查

皮肤毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐[h]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	斑疹 / 丘疹区域 >30% 全身 BSA，伴或不伴症状（例：红斑、紫癜或表皮脱落），日常生活自理受限	暂停 ICIs 治疗 使用强效的糖皮质激素外用，泼尼松，0.5~1mg/（kg·d）（如无改善，剂量可增加至 2mg/（kg·d））[e]	考虑住院治疗 请皮肤科急会诊 皮肤组织活检	必要时进行血常规、肝肾功能检查
瘙痒[i]				
G1	轻微或局限	继续 ICIs 治疗 口服抗组胺药 使用中效的糖皮质激素外用		必要时进行血常规、肝肾功能检查
G2	强烈或广泛；间歇性；抓挠致皮肤受损（如：水肿、丘疹、脱屑、苔癣化、渗出 / 结痂）；日常使用工具受限	在加强止痒治疗下可继续 ICIs 治疗 使用强效的糖皮质激素外用 口服抗组胺药 某些严重患者可以考虑停用	请皮肤科会诊，考虑转诊至皮肤科	必要时进行血常规、肝肾功能检查

校印前

皮肤毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐[h]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	强烈或广泛；持续性；日常生活自理明显受限或影响睡眠	暂停 ICIs 治疗 泼尼松 / 甲基泼尼松龙，0.5~1mg/（kg · d） 口服抗组胺药 γ- 氨基丁酸（GABA）激动剂（加巴喷丁、普瑞巴林） 难治性瘙痒可考虑给予阿瑞吡坦或奥马珠单抗（如血 IgE 水平升高）	皮肤科急会诊 查血清 IgE 和组胺	必要时进行血常规、肝肾功能检查 必要时取活检
大疱性皮炎 /Stevens-Johnson 综合征（SJS）/ 中毒性表皮坏死松解症（TEN）[i]				
G1	无症状，水疱区域 <10% 全身 BSA	暂停 ICIs 治疗 使用强效的糖皮质激素外用	皮肤科急会诊 血常规、肝肾功能、电解质、C 反应蛋白（CRP）检查	

华肿前

皮肤毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐[h]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G2	水疱覆盖 BSA 占 10%~30% 伴疼痛；日常使用工具受限	暂停 ICIs 治疗，直至毒性 <1 级 泼尼松 / 甲基泼尼松龙，0.5~1mg/（kg·d） 血常规、肝肾功能、电解质、CRP 检查	皮肤科急会诊	
G3	水疱覆盖 BSA>30%；日常生活自理明显受限 SJS 或者 TEN	永久停用 ICIs 治疗 泼尼松 / 甲基泼尼松龙，1~2mg/（kg·d） 需要住院治疗，有指征入住 ICU 监护或烧伤病房 请皮肤科、眼科、泌尿科急会诊 血常规、肝肾功能、电解质、CRP、补体等相关炎性因子检查		必要时皮肤活检
G4	水疱覆盖 BSA>30%；合并水、电解质紊乱 致死性 SJS 或者 TEN			

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 皮肤不良事件是 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂导致的最常见的不良事件，包括皮疹、瘙痒和白癜风，但白癜风最常见于恶性黑色素瘤患者[16, 22-24]。

b. 从现有临床研究结果看，在接受 Ipilimumab 治疗的患者中皮疹发生率约 43%~45%[25, 26]，在接受纳武利尤单抗（Nivolumab）和帕博利珠单抗（Pembrolizumab）患者中发生率约为 34%~40%[24, 26]，但 3~4 级皮疹少见。CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂治疗时，皮疹发生率显著升高[27]。瘙痒症状在 Ipilimumab、PD-1 抑制剂和联合使用时的发生率分别为 25%~35%、13%~20% 和 33%，3~4 级发生率 <2.5%[16, 27, 28]。白癜风在 PD-1 抑制剂联合 Ipilimumab 使用时的总体发生率约为 8%[29-31]。

c. 重症皮肤 irAEs 包括 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症（Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis，SJS/TEN）、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹（drug rash or reaction with eosinophilia and systemic symptoms，DRESS）[22, 23]。

d. 国内学者报道了 PD-1 抑制剂 SHR-1210（Camrelizumab）单药治疗导致的反应性皮肤毛细血管增生症（cutaneous capillary endothelial proliferation，CCEP）的情况，发生率 77.1%，形态学表现大致可分为“红痣型”“珍珠型”“桑椹型”“斑片型”和“瘤样型”5 种，以“红痣型”和“珍珠型”最为多见[31]。SHR-1210（Camrelizumab）联合化疗或阿帕替尼能够降低 CCEP 发生率[3]。

e. 皮肤毒性通常发生在治疗的早期，治疗后几天或几周后都有可能出现，也可能延迟至治疗数月后。白癜风最常见于恶性黑色素瘤患者，可能是由于正常黑色素细胞和肿瘤共有抗原 /T 细胞克隆[22, 29]。其他皮肤不良事件尚无特殊报道的高危人群。

f. 部分研究认为，皮肤 irAEs 预示 PD-1 抑制剂治疗可能有效；白癜风的发生通常提示恶性黑色素瘤患者可能从 PD-1 抑制剂中获益[28, 29]。但除了恶性黑色素瘤以外，皮肤毒性与 ICIs 治疗其他实体瘤的疗效之间的关系尚不明确。

g. 多数皮肤毒性可以通过适当的干预而不影响 ICIs 的继续使用，但这需要临床医师早期发现并及时干预。这将有利于改善整个疾病诊治的结局。如果发生 4 级皮肤毒性，如 SJS/TEN 或 DRESS 综合征，应该永久终止使用 ICIs[29]。

h. 使用泼尼松治疗，应直至症状改善至毒性等级≤ 1 级，并 4~6 周内逐步减量。对于≥ 4 周使用超过 20mg 泼尼松龙或等效剂量药物的患者，应考虑使用抗生素预防肺孢子菌肺炎。长期使用糖皮质激素时，需补充钙剂和维生素 D。使用糖皮质激素治疗时，还要注意使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应。

i. 皮肤毒性的诊断需要完善皮肤（包括黏膜）检查，排除其他致病因素。另外，若出现斑丘疹 / 皮疹类表现，需要询问有无过敏性皮肤疾病史。

皮肤毛细血管增生症（CCEP）

分级 [a-c]	描述	管理建议
G1	单个或多个结节，最大径<10mm，伴或不伴有破裂出血	继续 ICIs 治疗 针对出血的患者，予以局部处理防止感染
G2	单个或多个结节，最大径>10mm，伴或不伴有破裂出血	继续 ICIs 治疗 根据病情需要，考虑局部治疗，如激光或外科切除 针对出血的患者，予以局部处理防止感染
G3	多个结节，伴有感染	暂停 ICIs 治疗，直至毒性降至 1 级 根据病情需要，考虑局部治疗，如激光或外科切除 伴有局部感染的患者，行抗感染治疗

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 由于 CTCAE_4.03 缺乏针对 CCEP 的分级标准，此分级参考了皮肤和皮下组织疾病的分级标准[3]。

b. 导致 CCEP 最常见的药物是 PD-1 抑制剂 SHR-1210（Camrelizumab）；所有报道的 CCEP 都是 G1~G2，绝大部是 G1（>80%）；大部分 CCEP 出现在 ICIs 治疗的第一个周期内（73.1%）[3]。

c. 到目前为止，尚无 ICIs 治疗导致 4~5 级 CCEP 的报道[3]。

内分泌毒性 [a-c]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
甲状腺功能减退 [d]				
G1	无症状：只需临床或诊断性检查；无需治疗	继续 ICIs 治疗	监测 TSH 及游离 T4，每 4~6 周 1 次 如确诊为中枢性甲状腺功能减退，参照垂体炎治疗	
G2	有症状：需要行甲状腺激素替代疗法；日常使用工具受限	继续 ICIs 治疗 TSH 升高（>10μIU/ml），补充甲状腺素	监测 TSH 及游离 T4，每 4~6 周 1 次 请内分泌科会诊 如确诊为中枢性甲状腺功能减退，参照垂体炎治疗	
G3	严重症状：个人自理能力受限；需要住院治疗			
G4	危及生命；需要紧急干预			

审核前

内分泌毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
甲状腺功能亢进[e]				
G1	无症状：只需临床或诊断性观察；暂无需治疗	继续 ICIs 治疗，如果有症状，普萘洛尔、美替洛尔或者阿替洛尔口服缓解症状 4~6 周后复查 TFTs：如果已经缓解，不需要进一步治疗；如果 TSH 仍然低于正常值，游离 T4/ 总 T3 升高，建议行 4 小时或 24 小时摄碘率以明确是否有甲状腺机能亢进或毒性弥漫性甲状腺肿（Graves 病）等	甲状腺功能亢进通常会发展为甲状腺功能减退，检测血清 TSH 水平，如果 TSH>10μIU/ml，则开始补充甲状腺素	
G2	有症状：需要行甲状腺激素抑制治疗；影响使用工具性日常生活活动			
G3	严重症状：个人自理能力受限；需要住院治疗			
G4	危及生命；需要紧急干预			

内分泌毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
垂体炎[f]		暂停 ICIs 治疗，直至急性症状缓解 如果伴有临床症状，可予甲基泼尼松龙 / 泼尼松，1~2mg/（kg·d） 根据临床指征给予相应激素替代治疗	请内分泌科会诊	激素治疗期间重视患者宣教，感染、创伤等知识
原发性肾上腺功能减退[g]		暂停 ICIs 治疗 在给予其他激素替代治疗之前，首先给予皮质类固醇以避免肾上腺危象 类固醇替代治疗：氢化可的松，20mg am，10mg pm，然后根据症状缓慢滴定给药剂量；或泼尼松初始剂量 7.5mg	请内分泌科会诊 动态评估血皮质醇、生化（包含电解质）、血清肾素水平	激素治疗期间，应重视向患者宣教感染、创伤等知识

内分泌毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
原发性肾上腺功能减退[g]		或 10mg，然后酌情减少至 5mg，1 次 / 日和氟氢可的松以 0.1mg 的剂量开始给药，隔日 1 次；然后根据血压、症状、下肢水肿和实验室检查结果进行增量或减量 如果血流动力学不稳定，住院治疗，并开始给予高剂量 / 应激剂量的类固醇 症状严重（低血压）的患者可能需要大量补液（例如：生理盐水的量通常需要 >2L）		

中国临

内分泌毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
高血糖（首选空腹血糖）[h]				
G1	空腹血糖 <8.9mmol/L	新发高血糖 <11.1mmol/L 和 / 或 2 型糖尿病病史且不伴糖尿病酮症酸中毒（DKA），建议：继续 ICIs 治疗，治疗期间应动态监测血糖，调整饮食和生活方式，按相应指南给予药物治疗	如果患者有症状和 / 或血糖持续无法控制，考虑请内分泌科会诊	
G2	空腹血糖 8.9~13.9mmol/L	新发空腹血糖 >11.1mmol/L 或随机血糖 >13.9mmol/L 或 2 型糖尿病病史伴空腹 / 随机血糖 >13.9mmol/L，建议：（1）完善血 pH、基础代谢组合检查、尿或血浆酮体、β- 羟基丁酸等		

内分泌毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	空腹血糖 13.9~27.8mmol/L，需要住院治疗	（2）如果尿或血酮体 / 阴离子间隙阳性，查 C- 肽、抗谷氨酸脱羧酶抗体（GAD）、抗胰岛细胞抗体； （3）DKA 检查阴性，处理同“新发高血糖症 <11.1mmol/L”		
G4	空腹血糖 > 27.8mmol/L；危及生命	（4）DKA 检查阳性：暂停 ICIs 治疗，住院治疗，请内分泌科会诊，并按机构指南行 DKA 管理，在住院治疗团队和 / 或内分泌专家的指导下使用胰岛素		

上述证据级别全部为 2A 类证据

免责声明

【注释】

a. ICIs 相关内分泌毒性包括甲状腺功能异常（主要是甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎等）和急性垂体炎（导致垂体功能减低，包括中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能不足和低促性腺激素性引起的性腺功能减退症等）。也有关于其他免疫相关内分泌疾病的报道，但少有发生，包括原发性肾上腺功能减退、1 型糖尿病、高钙血症和甲状旁腺功能减退等。这些并发症的报道的数据不一，可能与非特异性的首发症状及临床表现不同有关[22-24, 32, 33]。ICIs 引起的甲状腺功能异常很少超过 2 级，通过及时检查以及对症或替代治疗，极少引起致死性甲状腺危象。垂体炎是 Ipilimumab 导致的常见内分泌毒性，但如果没有及时发现或者尽早干预，可能导致致死性的严重后果。另外，从目前临床研究看，1 型糖尿病以及原发性肾上腺皮质功能减退并不多见，但通过临床医师密切观察以及对症处理，通常可以鉴别并及早干预。

b. PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗时，甲状腺功能紊乱发生率为 5%~10%（与肿瘤类型无关），垂体炎发生率很低（约 0.4%），而原发性肾上腺皮质功能减退以及 1 型糖尿病发生率更低，分别为 0.7% 和 0.2%[32, 33]。Ipilimumab 治疗时甲状腺功能紊乱的发生率为 1%~5%，垂体炎的发生率高于 PD-1 抑制剂，约 3.2%[25, 33-35]，Ipilimumab 联合 PD-1 抑制剂治疗甲状腺功能异常的发生率增加至 20%，垂体炎的发生率增加至 6.4%，而原发性肾上腺皮质功能减退同样增加至 4.2%[22, 26, 27]。总体来说，免疫联合治疗所致内分泌毒性显著高于单药治疗。

c. 各种 ICIs 相关的内分泌毒性时间跨度较大，但通常出现较慢。PD-1 抑制剂单药相关内分泌毒性出现的时间通常发生在第 10~24 周左右，而 Ipilimumab 治疗相关内分泌毒性，如垂体炎，最早可能出现在第 7~8 周，但联合治疗内分泌毒性显著提前，平均发生在第 12 周左右[16, 22-24]。

d. ICIs 治疗期间，如果患者出现无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁和其他症状，需要考虑甲状腺功能减退之可能；如血清诊断发现 TSH 增高、游离 T4 降低则可确诊。诊断甲状腺功能减退需完善以下基线检查：TSH、FT4、FT3 和总甲状腺素（TTs）；如怀疑中枢性甲状腺功能减退，进一步查血卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、晨起皮质醇、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和肾上腺硫酸脱氢表雄酮等；女性加查雌二醇，男性加查睾酮；如确诊为中枢性甲状腺功能减退还需要加查垂体 MRI[16, 23, 32, 33, 36]。

e. ICIs 治疗期间，如果患者出现无法解释的心悸、出汗、进食和便次增多和体重减少，需要考虑甲状腺功能亢进之可能；如血清发现游离 T4 或总 T3 升高，合并 TSH 正常或降低则可确诊。甲状腺功能亢进也可以继发于甲状腺炎或 Graves' 病。如果患者同时服用 β- 受体阻滞剂，这些症状有可能被掩盖，因此应注意详细询问病史。诊断甲状腺功能亢进需完善以下基线检查：TSH、FT4、FT3 和 TTs；基线值异常不影响治疗；如果不确定，则请内分泌科会诊；如 TSH 降低，游离 T4/ 总 T3 升高，考虑检查甲状腺素过氧化物酶抗体（anti-thyroid peroxidase antibody，TPOAb）和促甲状腺素受体抗体（TRAb）[16, 23, 32, 33, 36]。

f. ICIs 治疗期间，如果患者出现无法解释的持续头痛和 / 或视觉障碍，需要立即评估是否合并垂体炎，但注意鉴别脑转移癌、软脑膜疾病和脑血管疾病等。脑部 MRI 主要表现为脑垂体肿胀或增大。确诊的垂体功能减退患者多数脑 MRI 检查一般有异常表现，如垂体柄增厚、鞍区上凸或腺体信号不均匀强化等。诊断垂体炎需完善以下基线检查：促肾上腺皮质激素（adreno-cortico-tropic-hormone，ACTH）、TSH、FT4、FT3、TTs、LH、FSH、睾酮、泌乳素和晨起皮质醇等[16，23，32，33，36]。

g. 诊断原发肾上腺功能减退需完善以下基线检查：血液电解质、ACTH 和晨起皮质醇等。

h. 继发的 1 型糖尿病患者，常规有典型的多尿、口渴、体重下降、恶心和 / 或呕吐等症状，应注意排除是否合并酮症酸中毒。如有血糖升高，应检查糖化血红蛋白，必要时可请内分泌科会诊[16，23，32，33，36]。

发印前

肝脏毒性[a]

分级	描述[b]	Ⅰ级推荐[c]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	AST 或 ALT<3 倍正常值上限（ULN） 总胆红素 <1.5 倍 ULN	继续 ICIs 治疗	每周监测 1 次肝功能 如肝功能稳定，适当减少监测频率	
G2	AST 或 ALT 3~5 倍 ULN 总胆红素 1.5~3 倍 ULN	暂停 ICIs 治疗 0.5~1mg/kg 泼尼松口服，如肝功能好转，缓慢减量，总疗程至少 4 周 泼尼松剂量减至≤ 10mg/日，且肝脏毒性≤ 1 级，可重新 ICIs 治疗[d]	每 3 天检测 1 次肝功能	可选择肝脏活检[e]

肝脏毒性（续表）

分级	描述[b]	Ⅰ级推荐[c]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	AST 或 ALT 5~20 倍 ULN 总胆红素 3~10 倍 ULN	G4：建议永久停用 ICIs 治疗 静脉使用甲基泼尼松龙，1~2mg/kg，待肝脏毒性降至 2 级后，可等效改换口服的泼尼松并继续缓慢减量，总疗程至少 4 周 3 天后如肝功能无好转，考虑加用麦考酚酯（500~1000mg，2 次 / 日） 不推荐使用英夫利西单抗[f]	G3：建议停用 ICIs 泼尼松剂量减至≤ 10mg/ 日，且肝脏毒性≤ 1 级，可重新 ICIs 治疗 每 1~2 天检测 1 次肝功能 如麦考酚酯效果仍不佳，可选加用他克莫司 请肝病专家会诊 进行肝脏 CT 或超声检查[g] 考虑肝脏活检	
G4	AST 或 ALT >20 倍 ULN 总胆红素 >10 倍 ULN			

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. ICIs 相关肝脏毒性主要表现为谷丙转氨酶（ALT）和 / 或谷草转氨酶（AST）升高，伴或不伴有胆红素升高。一般无特征性的临床表现，有时伴有发热、疲乏、食欲下降、早饱等非特异性症状，胆红素升高时可出现皮肤巩膜黄染、茶色尿等。ICIs 相关肝脏毒性可发生于首次使用后任意时间，最常出现在首次用药后 8~12 周。CTLA-4 抑制剂出现 AST/ALT 升高的发生率在 10% 以内，PD-L1/PD-1 抑制剂发生率约 5%，3~4 级 ALT/AST 升高发生率约为 1%~2%。在单药 PD-1 抑制剂治疗肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）、PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联合治疗、CTLA-4 抑制剂联合化疗或靶向治疗中发生率较高（范围：9%~20%）[37]。

b. ICIs 相关肝脏毒性的诊断需排除活动性病毒性肝炎、其他疾病导致的肝脏损伤（如脂肪肝、酒精肝等）、其他药物导致的肝损伤、自身免疫性肝炎、肝脏原发肿瘤或肝转移瘤进展等。如果基线存在肝转移，可在相当于 2 级肝脏毒性以内的肝功能水平进行 ICIs 治疗；当发生 ICIs 相关肝脏毒性，ALT/AST 升高超过基线 50%，并持续 1 周以上，需永久停止 ICIs 治疗[16]。

c. 治疗应首先需减少或停用引起肝脏损伤的药物。肝细胞癌合并病毒性肝炎（携带 HBV 或 HCV）的患者使用 ICIs，在全程管理病毒性肝炎的前提下，ICIs 相关肝脏毒性可控，疗效与未感染者无显著差别[3, 4, 38]。故 HBV/HCV 感染者可以安全使用 ICIs。对于合并 HBV 感染的患者，需在 HBV-DNA 低于 2000IU/ml 后再开始 ICIs 治疗（临床试验中常常要低于 500IU/ml）。即使 HBV-DNA 定量不高，如果 HBsAg（+）和 / 或 HBcAb（+），也推荐在首次 ICIs 使用前开始给予抗

病毒治疗（推荐核苷类似物，如恩替卡韦或替诺福韦酯），并定期监测 HBV-DNA 和 HBV 表面抗原和抗体；对于合并 HCV 感染者，无需在 ICIs 治疗的同时接受 DAAs 或干扰素抗病毒治疗，但仍需定期监测 HCV-RNA 水平。

d. ICIs 相关的肝脏损伤预后相对较好，较少发生肝衰竭和死亡。大多数患者在 1~3 个月恢复至基线肝功能状态[24, 39]。2 级肝脏毒性的患者好转后再次启用 ICIs 治疗，大多数不再发生肝脏毒性。3 级及以上肝损伤患者，再次启用 ICIs 治疗发生严重肝脏损伤的几率增加，建议永久停用 ICIs。在接受一种类型的 ICIs（如 CTLA-4 抑制剂）治疗时出现毒性者，不一定会在接受另一种类型的 ICIs（如 PD-1/PD-L1 抑制剂）治疗时出现肝脏毒性，但不建议换用同一类型 ICIs，如从纳武利尤单抗（Nivolumab）换为帕博利珠单抗（Pembrolizumab）[40-42]。

e. 病理学主要表现为活动性小叶性肝炎和不同部位的静脉周围炎症浸润；其次为胆管损伤的表现[43, 44]。有时需与自身免疫性肝炎（AIH）鉴别。

f. 糖皮质激素治疗后换用麦考酚酯如效果仍不佳，可选加用他克莫司。英夫利西单抗因其自身潜在的肝脏毒性，不考虑使用在 ICIs 相关肝脏损伤的患者中。

g. 影像学表现取决于肝脏毒性的严重程度，一般情况下大多表现正常。在严重肝损伤的患者中，CT 显示类似于其他常见病因引起的急性肝炎表现，即轻度肝肿大、肝实质减弱、门脉周围水肿和门脉周围淋巴结病等。肝脏超声可见门静脉周围回声，伴或不伴有胆囊壁水肿[45, 46]。

胃肠毒性（腹泻 / 结肠炎）[a]

分级	描述 [b–d]	Ⅰ级推荐 [e–f]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	无症状；只需临床或诊断性观察（1 级腹泻 ≤ 4 次 / 日）	化验检查：血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能 粪便检查：镜检白细胞、虫卵、寄生虫、培养、病毒、艰难梭菌毒素、隐孢子虫和培养耐药病原体 可继续 ICIs 治疗 必要时口服补液、使用止泻药物对症处理 避免高纤维 / 乳糖饮食		
G2	腹痛；大便黏液或带血（2 级腹泻频率 4~6 次 / 日）	化验检查和粪便检查同上 有结肠炎体征行胃肠 X 线检查 预约结肠镜检查和活检 暂停 ICIs 治疗 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗 口服泼尼松，1mg/（kg · d） 如 48~72 小时激素治疗无改善或加重：增加剂量至 2mg/（kg · d）；考虑加用英夫利西单抗		

胃肠毒性（腹泻 / 结肠炎）（续表）

分级	描述 [b–d]	Ⅰ级推荐 [e–f]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3~G4	G3：剧烈腹痛；大便习惯改变；需要药物干预治疗；腹膜刺激征（3 级腹泻频率≥ 7 次 / 日） G4：症状危及生命；需要紧急干预治疗	化验检查和粪便检查同上 有结肠炎体征推荐腹盆腔增强 CT 预约结肠镜检查和活检 每天复查血常规、肝肾功能和电解质、CRP 饮食指导（禁食、流食、全肠外营养）； G3 暂停 ICIs 治疗；G4 永久停用 ICIs 治疗 静脉甲基泼尼松龙 2mg/（kg · d） 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗 如 48 小时激素治疗无改善或加重，在继续应用激素的同时考虑加用英夫利西单抗 如果英夫利西单抗耐药，考虑维多珠单抗		

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 胃肠毒性主要表现为腹泻 / 结肠炎，是 ICIs 治疗最常见的毒性之一，3~4 级免疫相关胃肠道毒性是导致 ICIs 治疗中断的常见原因[45]。CTLA–4 抑制剂的胃肠道毒性发生风险远远高于 PD–1/PD–L1 抑制剂，并且可发生于治疗过程中的任意时间，甚至治疗结束后数月，需要特别引起重视。PD–1/PD–L1 抑制剂的胃肠道毒性发生的中位时间为用药后 3 个月。以上两类药物的联合使用会提高胃肠道毒性的发生风险，并且导致发生时间提前[27]。

b. 大多数患者病变累及乙状结肠和直肠，上消化道改变罕见，内镜下多表现为黏膜红斑、糜烂、溃疡形成。临床主要表现为腹泻，还可发生腹痛、大便带血和黏液、发热等症状，少部分患者还可表现为口腔溃疡、肛门病变（肛瘘、脓肿、肛裂）以及关节疼痛、内分泌紊乱、皮肤病变等肠外表现。

c. 发生腹痛、腹泻等症状的患者要警惕免疫相关性胃肠毒性的可能性。对于严重腹泻或持续的 2 级及以上的腹泻患者推荐弯曲乙状结肠镜或结肠镜检查以进一步明确诊断。ICIs 治疗引起的胃肠毒性组织学图像通常不同于炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）的表现。大多数病例表现为急性结肠炎（中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润），或者是弥漫性或局灶性片状隐窝脓肿。也有病例表现为慢性 IBD 特征，例如肉芽肿、基底部浆细胞增多和片状病变（萎缩、扭曲、分枝和发芽）。上消化道症状（吞咽困难和上腹痛）和内镜下病变（食管溃疡、胃炎和十二指肠炎）也有报道。大约有一半的 CTLA–4 抑制剂介导的小肠结肠炎患者伴有胃部和十二指肠的慢性、轻度、片状炎

症（腺窝扭曲、局灶性和异质性绒毛缩短、固有层嗜酸性和单核炎症细胞增多）[46]。

d. 已有一些研究探索了生物标志物在诊断胃肠毒性中的作用。如钙卫蛋白（Calprotecin）[47] 和乳铁蛋白（Lactoferrin）[48]，但在诊断上仍需要进一步研究确证。

e. 消化系统恶性肿瘤患者使用 ICIs 治疗应考虑原发病引起的消化道症状，胃肠道毒性的治疗原则尚需在临床实践中进一步探索完善。

f. 大部分 ICIs 治疗引起的胃肠毒性均能够得到很好控制。胃肠毒性与 ICIs 治疗抗肿瘤预后的相关性也有报道。一些研究发现 Ipilimumab 介导的小肠结肠炎和肿瘤退缩或总生存相关。在一项剂量递增研究中，CTLA-4 抑制剂治疗剂量越大，用药时间越长，3~4 级毒性发生率可能越高，但抗肿瘤的有效率并未相应提升；也有研究提示胃肠毒性与 ICIs 治疗的疗效无关[49]。

肺毒性（肺炎）[a–f]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	无症状；局限于单个肺叶或<25%的肺实质	基线检查：胸部CT、血氧饱和度、血常规、肝肾功能、电解质、TFTs、ESR、肺功能 考虑在3~4周后复查胸部CT及肺功能 如影像学好转，密切随访并恢复治疗 如影像学进展，升级治疗方案，暂停ICIs治疗 如影像学无改变，考虑继续治疗并密切随访直至出现新的症状	酌情痰检排除病原体感染 每2~3天进行自我症状监测，复查血氧饱和度 每周复诊，跟踪症状变化、胸部体检、重复血氧饱和度及胸部CT	

肺毒性（肺炎）（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G2	出现新的症状/或症状恶化，包括：呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热和缺氧；涉及多个肺叶且达到25%~50%的肺实质，影响日常生活，需要使用药物干预治疗	行胸部高分辨率CT，血常规、肝肾功能、电解质、肺功能分析 暂停ICIs治疗，直至降至≤ G1 静滴甲基泼尼松龙，1~2mg/（kg·d），治疗48~72小时后，若症状改善，激素在4~6周内按照每周5~10mg逐步减量；若症状无改善，按G3~G4反应治疗；如不能完全排除感染，需考虑加用经验性抗感染治疗[g] 3~4周后复查胸部CT 临床症状和影像学缓解至≤ G1，免疫药物可在评估后使用	行鼻拭子、痰培养及药敏、血培养及药敏、尿培养及药敏等检查排除病原体感染 每3天监测一次：病史和体格检查、血氧饱和度（静止和活动状态下） 每周复查胸部CT、血液检查、肺功能	酌情行支气管镜或支气管镜肺泡灌洗，不典型病变部位考虑活检

肺毒性（肺炎）（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	严重的新发症状，累及所有肺叶或 >50% 肺实质，个人自理能力受限，需吸氧，需住院治疗	行胸部高分辨率 CT，血常规、肝肾功能、电解质、肺功能分析 永久停用 ICIs 治疗，住院治疗 如果尚未完全排除感染，需经验性抗感染治疗；必要时请呼吸科或感染科会诊 静脉滴注甲基泼尼松龙，2mg/（kg·d），酌情行肺通气治疗；激素治疗 48 小时后，若临床症状改善，继续治疗至症状改善至≤ G1，然后在 4~6 周内逐步减量；若无明显改善，可考虑接受英夫利昔单抗（5mg/kg）静脉滴注，或吗啡麦考酚，1g/ 次，2 次 / 日，或静脉注射免疫球蛋白[h]	行鼻拭子、痰培养、血培养、尿培养等检查排除病原体感染	行支气管镜或支气管镜肺泡灌洗，不典型病变部位考虑活检
G4	危及生命的呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征（ARDS），需要插管等紧急干预措施			

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 免疫相关性肺炎是一种罕见但有致命威胁的严重不良事件。临床研究的数据显示，接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者，肺炎发生率小于 5%，3 级以上的肺炎发生率 0%~1.5%[37, 50-53]。PD-1 抑制剂与 PD-L1 抑制剂导致所有级别的肺炎发生率分别为 3.6% 和 1.3%，重症肺炎发生率为 1.1% 和 0.4%[51, 54]，目前为止，还没有令人信服的证据表明 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂在呼吸系统不良事件的发生率方面存在显著差别。但是免疫相关性肺炎在接受 CTLA-4 抑制剂单药治疗中发生率更低，大概在 1% 左右[55, 56]。研究显示，与单药 PD-1/PD-L1 抑制剂相比，PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂治疗使各级和 3 级以上不良事件发生率增加了 3 倍左右[37, 57]。与恶性黑色素瘤患者相比，NSCLC、肾癌患者更易发生免疫相关性肺炎[51]。值得注意的是，最近的研究提示在真实世界中，免疫相关性肺炎的发生率似乎更高（19%）[50, 58]。

b. 免疫相关性肺炎可能在任何时间发生，但是与其他 irAEs 相比，肺炎发生的时间相对较晚，中位发生时间在 2.8 个月左右，而联合治疗的患者肺炎发病时间较早，NSCLC 发生肺炎的起始时间要早于恶性黑色素瘤[59]。

c. 免疫相关性肺炎的高危人群包括：①接受 EGFR-TKI 联合 ICIs 治疗的驱动基因敏感突变阳性的 NSCLC 患者[9, 60]；②先前存在慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、肺纤维化等，或目前存在肺部活动性感染的患者[50, 58, 61]。

d. 免疫相关性肺炎的临床症状主要包括呼吸困难（53%）、咳嗽（35%）、发热（12%）或胸痛（7%），

偶尔会发生缺氧且会快速恶化以致呼吸衰竭，但是约 1/3 患者无任何症状，仅有影像学异常[53]。影像学上多见磨玻璃结节影或斑片结节浸润影，主要位于两肺下叶为主，其次为中叶，上叶最少见；有别于分子靶向药物所致的弥漫肺炎表现，免疫相关性肺炎的影像学可表现各异，可表现为隐源性机化性肺炎、磨玻璃样肺炎、间质性肺炎、过敏性肺炎和其他非特异性肺炎，需与肺部感染、肿瘤淋巴管扩散、肿瘤肺部进展及弥漫性肺泡出血相鉴别[37, 53, 62, 63]。当影像学特点比较符合肺炎表现时，通常不建议行活检。经气管镜活检可能对于肿瘤播散引起的淋巴管炎或感染有鉴别作用。如实施再活检，需评估是否会取得特异性的诊断或能改变治疗策略。目前并无特异性的病理诊断确定是否为免疫相关肺炎。

e. 在所有肺炎病例中，72% 的患者为 1~2 级。与甲状腺炎和肝炎等自限性免疫反应不同，大部分的免疫相关性肺炎需要激素或免疫抑制剂的治疗[50]。据文献报道，超过 85% 的患者可以通过停药和免疫抑制治疗得到缓解或治愈，但是有 10%~15% 的患者使用激素治疗之后得不到缓解；联合 ICIs 治疗患者发生免疫相关性肺炎较单药 ICIs 治疗恢复的时间更长[50, 64]。一项 Meta 分析显示，PD-1/PD-L1 抑制剂致死的主要原因为免疫相关性肺炎（35%）[65]。

f. 免疫相关的肺结节病，即肉瘤样肉芽肿反应，包括胸膜下小结节、纵隔淋巴结肿大以及胸腔积液，也与 ICIs 治疗相关，临床表现多样且具有个体特异性，通常包括咳嗽、哮喘、乏力、胸痛或完全无症状[45, 55, 57, 66]。影像学表现为纵隔淋巴结肿大、肺密度不均匀等改变，与疾病进展类似。通过超声支气管内镜、细针抽吸或经显微气管镜肺活检发现明确的上皮样非干酪性肉芽肿，有助于诊断[67]。此外，确诊肺结节病需要排除感染和其他相关诊断，部分结节病也可能

只有肺外病变。一旦肺结节病诊断成立，需进行眼部检查和基线心电图分析，以除外其他器官受累。同时，须立即暂停 ICIs 治疗，特别是广泛期的结节病（分期≥ 2 期）、累及重要的肺外器官（眼、心肌、神经系统和肾脏）或结节病引起的高钙血症。如存在以下情况，需考虑对免疫相关性结节病进行治疗[6]：①进行性的影像学改变；②持续和 / 或加重的肺部症状；③肺功能恶化，包括肺总量下降≥ 10%，用力肺活量下降≥ 15%，一氧化碳弥散功能下降≥ 20%；④同时累及其他肺外器官；⑤结节病相关性高钙血症。目前有关免疫相关性肺结节病的研究相对较少，多见于个案报道，因此有必要进一步探索该病的处理策略。

g. 对于≥ 4 周使用超过 20mg 泼尼松或等效剂量药物的患者，应考虑使用抗生素预防肺孢子菌肺炎。长期使用糖皮质激素时，需补充钙剂和维生素 D。使用糖皮质激素治疗时，还要注意使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应。

h. 在患者考虑使用 TNF-α 抑制剂治疗前，应行 T-spot 试验排除 TB。

类风湿性 / 骨骼肌毒性

类风湿性关节炎 [a–c]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度疼痛伴炎症症状（通过运动或加温可改善），红斑，关节肿胀	继续 ICIs NSAIDs（如 4~6 周萘普生，0.5g，2 次 / 日） 如果 NSAIDs 无效，考虑使用 2~4 周泼尼松，10~20mg/ 日；如果症状没有改善，升级为 2 级管理治疗	考虑受损关节腔内给予糖皮质激素，主要取决于受损关节的位置和数目	
G2	中度疼痛伴炎症改变，红斑，关节肿胀；影响使用工具性日常生活活动能力（ADL）	暂停 ICIs 使用 4~6 周泼尼松，0.5mg/（kg·d）[d]，如果症状没有改善，升级为 3 级管理治疗 如果 4 周后症状没有改善，推荐请内分泌科会诊 [d]	评估是否有炎症性关节炎，是否需要关节腔内注射治疗和检查早期骨损伤情况	

类风湿性关节炎（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	重度伴有炎症表现的剧痛，皮肤红疹或关节肿胀；不可逆的关节损伤；残疾；自理 ADL 受限	暂停或永久停用 ICIs 使用 4~6 周泼尼松，1mg/（kg·d）[d] 如果 2 周内症状没有改善，请内分泌科会诊 [e] 考虑其他免疫抑制药物 [f]（如甲氨蝶呤、柳氮磺胺嘧啶或来氟米特等）	对糖皮质激素和抗炎治疗效果不佳的顽固性或重度的关节炎，考虑使用托珠单抗或英夫利西单抗	

安印通

肌炎或肌痛

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度症状伴或不伴疼痛	继续 ICIs 全面评估患者肌力 监测肌酸激酶、醛缩酶、转氨酶（AST、ALT）和乳酸脱氢酶（LDH）等 如果肌酸激酶水平升高并伴有肌力减弱，可给予糖皮质激素治疗 排除相关禁忌证后，可给予对乙酰氨基酚或 NSAIDs 止痛治疗		
G2	中度症状伴或不伴疼痛，影响使用工具性 ADL	暂停 ICIs 直至相关症状得到控制，肌酸激酶恢复至正常水平并且泼尼松剂量 <10mg 排除相关禁忌证后，可给予 NSAIDs 止痛治疗 如果肌酸激酶 ≥ 3 倍正常值上限，按照 0.5~1mg/（kg·d）泼尼松（或等效剂量其他药物）给予治疗 [d]		

临床前

肌炎或肌痛（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	重度症状伴或不伴疼痛，影响自理 ADL	暂停 ICIs 直至 G1 考虑收住入院 请内分泌科或神经内科会诊[e] 使用 1mg/（kg·d）甲基泼尼松龙（或等效剂量其他药物）[e, f]	考虑静脉免疫球蛋白治疗 考虑血浆置换	

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 目前在各类分级中，肌肉骨骼症状（如关节炎和肌炎引起的）很难描述。肿瘤患者诊断为类风湿性 / 肌肉骨骼毒性非常具有挑战性，原因在于大部分肿瘤患者本身都存在肌肉骨骼相关的症状和主诉[68, 69]。临床上合适的评估标准会导致毒性表现被误读，因此不能反映真实的流行病学数据。

b. 类风湿性 / 骨骼肌毒性的临床表现主要包括：关节疼痛、肿胀；晨起活动不灵 / 晨僵持续约 30~60 分钟；NSAIDs 或糖皮质激素可改善相关症状。近期有文献报道了炎症性关节炎的诊断流程[68]。

c. 类风湿性关节炎是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主的系统性疾病，其特征是手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎症，经常伴有关节外器官受累及血清类风湿因子阳性，可以导致关节畸形及功能丧失。

d. 用药至症状改善至≤ 1 级后，逐渐减量 4~6 周。

e. 建议所有中度症状以上的炎症性关节炎患者转风湿科治疗。如果患者症状持续时间 >6 周或每日泼尼松剂量 >20mg（或等效其他药物），且无法在 4 周内减量至 <10mg/ 日，也建议转风湿科或神经科就诊[68]。

f. 在接受 ICIs 治疗的患者中，关节痛发生率约 15%，但炎症性关节炎的发生率，特别是中度以下关节炎的发生率未见系统性的报道[70]。处理关节炎常常需要使用中等剂量的糖皮质激素，或合并使用免疫调节剂、延缓疾病进程的抗风湿药物，如 TNF-α 抑制剂（在使用之前应评估有无潜在性 / 活动性 TB）、甲氨蝶呤（初始剂量为 15mg/ 周，同时每天补充叶酸，滴定至最大剂量 25mg/ 周）或来氟米特等。在使用这些药物之前，建议检查 HBV、HCV 等。停用 ICIs 后炎症性关节炎可持续 2 年以上，这时候需要使用免疫调节药物。

输注反应 [a–c]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度一过性反应	不必中断输液，或下调输液速度	暂停输液，直至问题解决 自行选用 NSAIDs、抗组胺药物、糖皮质激素等 后续治疗考虑增加预处理步骤	
G2	较重的反应	中断输液，予以对症处理（如抗组胺药、NSAIDs） 24 小时内预防性用药		
G3	延迟性（如不必快速对症进行处置，或暂时停止输液） 初始处理后症状再发 住院治疗处理后遗症	永久停用 ICIs 予以对症处理，同时请过敏相关的专科会诊		
G4	威胁生命的后果	永久停用 ICIs，需要紧急处理		

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. ICIs 输注反应可能表现出一些固定的症状，如发热、僵硬、瘙痒、低血压、呼吸困难、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速，也包括需要紧急处理的过敏性反应。在接受 Avelumab（推荐治疗前给予对乙酰氨基酚和抗组胺药物预处理）治疗的患者中，输注反应（所有级别）的发生率为 25%；而接受其他 ICIs 治疗时，输注反应的发生率低于 10%[16, 71]。Ipilimumab 似乎具有较好的耐受性。在接受苯海拉明和 / 或糖皮质类激素预处理的患者中[7]，输注时间超过 30 分钟（标准时间为 90 分钟），Ipilimumab 引起的输注反应发生率 <6%，严重的、危及生命的输注反应仅发生于 2% 的患者。

b. 免疫联合治疗可能增加输注反应的复杂性。在 KEYNOTE–407 研究中，帕博利珠单抗（Pembrolizumab）联合化疗组和化疗组 3~4 级输注反应的发生率分别为 2.4% 和 0.6%[72]。

c. 对轻微或中度的输注反应需要对症治疗、减慢输液速度或暂停输液。对再次发生的输注反应也需要考虑永久停药。对严重的、危及生命的输注反应推荐参考各种输注反应指南迅速处理。对 3 或 4 级输注反应患者建议永久停药。

少见毒性管理

神经毒性[a]

重症肌无力（MG）[b]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1[c]	无			
G2	MG 严重程度评分 1~2 级，症状影响日常生活活动	暂停 ICIs 吡斯的明，30mg/ 次，3 次 / 日，可逐渐将剂量增加到 120mg/ 次，4 次 / 日 可以给予泼尼松，1~1.5mg/（kg·d），口服		
G3~G4	MG 严重程度评分 3~4 级，生活不能自理，日常生活需要帮助并可能危及生命	永久停止 ICIs 住院治疗，并请神经科会诊 甲基泼尼松龙起始量为 1~2mg/（kg·d），根据病情调整剂量 避免使用可能加重肌无力的药物[d]	免疫球蛋白 0.4g/（kg·d）或者血浆置换，连续 5 天 注意肺功能、神经系统症状	

上述证据级别全部为 2A 类证据

格林 – 巴利综合征[e]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1[f]	无			
G2	中度，影响工具性 ADL	永久停止 ICIs 住院治疗，ICU 级别监护，密切监测神经系统症状和呼吸功能 请神内科会诊 免疫球蛋白，0.4g/（kg·d），或者血浆置换，连续 5 天 对疼痛患者，给予非阿片类药物治疗疼痛	试验性应用甲基泼尼松龙，2~4 mg/（kg·d），随后逐渐缓慢减量 甲基泼尼松龙，1 g/ 日，连续 5 天，与免疫球蛋白或血浆置换联合应用	
G3	重度，自我护理能力受限，需要帮助			
G4	危及生命，需要紧急治疗			

上述证据级别全部为 2A 类证据

无菌性脑膜炎[g]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度，无脑神经症状，不影响患者工具性 ADL	暂停 ICIs 泼尼松，0.5~1mg/（kg·d）	在脑脊液结果明确以前，经验性给予抗病毒（静脉给予阿昔洛韦）及抗生素治疗	
G2	中度，影响患者工具性 ADL	暂停 ICIs 甲基泼尼松龙，1mg/（kg·d） 神内科会诊		
G3	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助	永久停止 ICIs 甲基泼尼松龙，1mg/（kg·d） 神内科会诊		
G4	危及生命，需要紧急治疗			

上述证据级别全部为 2A 类证据

脑炎[h]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度，无脑神经症状，不影响患者工具性 ADL	暂停 ICIs 甲基泼尼松龙，1~2mg/（kg·d）	在脑脊液结果明确以前，给予经验性抗病毒（静脉给予阿昔洛韦）及抗生素治疗	
G2	中度，影响患者工具性 ADL			
G3	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助	永久停止 ICIs 神内科会诊 甲基泼尼松龙，1~2mg/（kg·d） 如果症状严重或者出现寡克隆带，给予甲基泼尼松龙，1g/ 日，连续 3~5 天，同时给予免疫球蛋白，0.4g/（kg·d），连续 5 天 如果病情进展或出现自身免疫性脑病，给予利妥西单抗或者血浆置换		
G4	危及生命，需要紧急治疗			

上述证据级别全部为 2A 类证据

校印前

横断性脊髓炎[i]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度，无脑神经症状，不影响患者工具性 ADL	永久停止 ICIs 请神内科会诊 给予甲基泼尼松龙，2mg/（kg·d） 根据病情，可给予高剂量甲基泼尼松龙，1g/ 日，连续 3~5 天	免疫球蛋白，0.4g/（kg·d），连续 5 天，或者血浆置换	
G2	中度，影响患者工具性 ADL			
G3	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助			
G4	危及生命，需要紧急治疗			

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 免疫相关性神经系统毒性并不常见，接受抗 CTLA–4 抑制剂治疗的患者发生率为 3.8%，接受 PD–1 抑制剂治疗的患者为 6.1%，接受二者联合治疗的患者为 12%。大多数免疫相关性神经系统毒性为 1~2 级非特异性症状，3~4 级及以上免疫相关性神经系统毒性发生率低于 1%，中位发生时间 6 周[73, 74]。诊断免疫相关性神经系统毒性需要排除其他病因导致的中枢和周围神经系统症状，如肿瘤进展、中枢神经系统转移、感染、糖尿病神经病变或维生素 B12 缺乏等，因此需要详细询问病史、全面神经系统检测，脑磁共振、脑脊液检查，如有必要可行活检明确诊断。患者发生免疫相关性神经系统毒性时，建议尽早请神经内科会诊，必要时转科治疗。

b. 诊断重症肌无力，建议行全面的神经系统检查，包括：乙酰胆碱受体抗体及抗肌肉特异性激酶抗体、ESR、CRP、肌酸激酶、醛缩酶、肌钙蛋白检测，肺功能评估，肌电图重复神经电刺激和神经传导检查，脑和 / 或脊髓 MRI 检查[75, 76]。

c. 免疫相关性重症肌无力分级从 2 级开始，没有 1 级。

d. 可能导致重症肌无力恶化的药物包括 β– 受体阻滞剂、含镁离子药物、喹诺酮类、氨基糖苷类及大环内酯类抗生素等。

e. 诊断格林 – 巴利综合征，建议行脑脊液检查、脊髓 MRI 检查、神经电生理检查、肺功能检查、格林 – 巴利分型抗体检查（如 CQ1b）等[77]。

f. 免疫相关性格林 – 巴利综合征分级从 2 级开始，没有 1 级。

g. 诊断无菌性脑膜炎，建议行脑脊液常规、细菌培养、病毒 PCR 检查（排除细菌、病毒性脑炎）等，以及脑 MRI、血皮质醇、ACTH 等检查（排除脑转移、垂体、肾上腺功能异常）[78]。

h. 诊断自身免疫性脑炎，建议行脑脊液常规、细胞学、革兰氏染色、细菌培养、单纯疱疹病毒及其他病毒 PCR 检测、寡克隆带检查，脑 MRI 检查，血常规、ESR、CRP、甲状腺功能、甲状腺球蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体、病毒血清学等检查（排除细菌、病毒性脑炎及无菌性脑膜炎）[79]。

i. 诊断横断性脊髓炎，建议行头颅和脊髓 MRI 检查，脑脊液常规、细胞学、病毒 PCR 检测、寡克隆带、神经抗原检测，血液维生素 B12、HIV、TSH、抗 RO/La 抗体、抗水通道蛋白 –4 IgG 等检查[80]。

发印前

血液毒性[a]

自身免疫性溶血性贫血[b]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	Hb 正常下限～100g/L	继续 ICIs，同时密切随访		
G2	Hb100~80g/L	暂停或者永久停用 ICIs 使用 0.5~1mg/（kg·d）泼尼松		
G3	Hb <80g/L；考虑输血	永久停用 ICIs 泼尼松，1~2mg/（kg·d）	输注红细胞纠正贫血，使非心脏病患者 Hb 达到 70~80g/L 根据患者情况确定是否请血液科会诊	叶酸，1mg/ 日

自身免疫性溶血性贫血（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G4	危及生命，需要紧急治疗	永久停用 ICIs 请血液科会诊 泼尼松，1~2mg/（kg·d），如果无效或恶化，给予免疫抑制剂，如利妥昔单抗、免疫球蛋白、环孢素和吗替麦考酚酯等	可根据指南输注红细胞纠正贫血	

上述证据级别全部为 2A 类证据

再生障碍性贫血 [c]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	中性粒细胞 $>0.5\times10^9$/L，骨髓增生程度＜正常 25%，外周血小板计数 $>20\times10^9$/L，网织红细胞计数 $>20\times10^9$/L	暂停 ICIs，密切随访 造血生长因子治疗 根据指南进行输血 [d]		

再生障碍性贫血（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G2	骨髓增生程度＜正常25%，中性粒细胞 $<0.5\times10^9$/L，外周血小板计数 $<20\times10^9$/L，网织红细胞计数 $<20\times10^9$/L	暂停ICIs，每天密切随访，造血生长因子治疗 ATG+环孢素 输血支持治疗	HLA分型和骨髓移植评估	
G3~G4	骨髓增生程度＜正常25%，中性粒细胞 $<0.2\times10^9$/L，外周血小板计数 $<20\times10^9$/L，网织红细胞计数 $<20\times10^9$/L	暂停ICIs，每天密切随访 血液科会诊 造血生长因子治疗 ATG+环孢素 环磷酰胺治疗 输血	对难治性患者给予艾曲波帕和支持治疗	

上述证据级别全部为2A类证据

免印前

免疫性血小板减少症[e]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	血小板计数正常下限～75×10^9/L	继续 ICIs，并密切临床随访和实验室检查		
G2	血小板计数 75×10^9/L～50×10^9/L	暂停 ICIs，密切随访及治疗，如果恢复到 1 级可继续治疗 给予泼尼松，0.5~2mg/（kg·d），口服，持续 2~4 周，然后在 4~6 周内逐渐减量	如果需要快速升高血小板，免疫球蛋白可以和糖皮质激素一起应用	

免疫性血小板减少症（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	血小板计数 50×10^9/L~25×10^9/L	暂停 ICIs，密切随访及治疗，如果恢复到 1 级可继续治疗 血液科会诊 泼尼松，1~2mg/（kg·d），口服，如果无缓解或者恶化，继续使用泼尼松，并联合静脉输注免疫球蛋白，1g/kg，并根据需要重复使用	利妥昔单抗、血小板生成素受体激动剂	
G4	血小板计数 $<25\times10^9$/L			

上述证据级别全部为 2A 类证据

获得性血友病[f]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	凝血因子活性 5%~40% 及 0.05~0.4IU/ml	暂停使用 ICIs，严密评估风险和获益后决定能否重新使用 给予 0.5~1mg/（kg·d）泼尼松 输血支持治疗 如有出血，请血液科会诊		
G2	凝血因子活性 1%~5% 及 0.01~0.05IU/ml	暂停使用 ICIs，严密评估风险和获益后决定能否重新使用 血液科会诊 根据 Bethesda 法检测抑制物的表达水平选择凝血因子替代治疗 给予 1mg/（kg·d）泼尼松 ± 利妥昔单抗 ±1~2mg/（kg·d） 环磷酰胺 输血支持治疗		

获得性血友病（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3~G4	凝血因子活性 <1% 及 <0.01IU/ml	永久停止使用 ICIs 血液科会诊 根据 Bethesda 法检测抑制物的表达水平选择凝血因子替代治疗 给予 1mg/（kg·d）泼尼松 ± 利妥昔单抗 ± 1~2mg/（kg·d）环磷酰胺 输血 如果继续恶化，给予环孢素或免疫抑制剂治疗		

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 免疫相关的血液系统毒性并不多见。CheckMate 078 研究显示，在纳武利尤单抗（Nivolumab）相关血液系统毒性中贫血发生率大约 4%，白细胞减少发生率约 3%，中性粒细胞减少大约 2%，

而 3~4 级的毒性均小于 1%[81]。SHR-1210（Camrelizumab）的Ⅰ期临床研究显示，贫血发生率为 11%，其中 3~4 级 2%；白细胞减少症为 12%，血小板减少症为 1%，无 3~4 级 irAEs[82]。由于肿瘤及其并发症、其他抗肿瘤治疗均可导致血细胞减少，因此在诊断免疫相关的血液系统毒性时应排除这些因素。目前，针对免疫相关的血液系统毒性的最佳治疗方案仍不明确，因此建议及时请血液科会诊，协助诊治。

b. 诊断自身免疫性溶血性贫血，建议行血常规、网织红细胞计数、大小便常规、外周血涂片、LDH、直接和间接胆红素、叶酸、维生素 B12、铁蛋白、血清铁、珠蛋白、骨髓象、Coombs 直接间接试验，阵发性夜间血红蛋白尿筛查，并排除药物、昆虫、蛇咬伤、细菌、病毒感染等导致的溶血性贫血[83, 84]。

c. 诊断再生障碍性贫血，建议行血常规、网织红细胞、骨髓象、维生素 B12、叶酸、铁蛋白、血清铁、肝肾功能、病毒等检查，并排除药物、辐射、毒素、病毒感染等导致的再生障碍性贫血[85]。

d. 在治疗再生障碍性贫血的过程中，所有的血液制品应接受照射和过滤。

e. 诊断免疫性血小板减少症，建议检测血常规、骨髓象、自身抗体、血小板抗体、病毒或细菌检测等，同时需排除药物、其他自身免疫性疾病、病毒感染引起的血小板减少症、再生障碍性贫血等疾病。

f. 诊断获得性血友病，建议检测血常规、纤维蛋白原、PT、APTT、APTT 纠正实验、凝血因子定量、Bethesda 凝血因子抑制物测定，并采用 MRI、CT 或超声对出血进行定位、定量和连续监测[86]。

肾脏毒性[a]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	无症状或轻度症状 仅有临床观察或诊断所见 肌酐水平增长 >26.5μmol/L[a] 肌酐 1.5~2 倍 ULN	继续 ICIs 但是寻找可能的原因 不需要干预 每 3~7 天复查肌酐和尿蛋白		
G2	中度症状 影响工具性 ADL 肌酐 2~3 倍 ULN	暂停 ICIs 需要局部的或非侵入干预 每 3~7 天复查肌酐和尿蛋白 请肾内科会诊[c] 排除导致肾衰的其他原因所致肾衰，给予 0.5~1mg/（kg·d）泼尼松如果降至 G1，推荐应用 ICIs		

终印前

肾脏毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	重症或临床症状明显，不会立即危及生命 致残 影响个人 ADL 肌 酐 >3 倍 ULN 或 >353.6μmol/L	永久停用 ICIs 需要住院治疗或延长住院时间 每 24 小时监测肌酐和尿蛋白 请肾内科会诊[c] 给予泼尼松 / 甲基泼尼松龙，1~2mg/（kg·d）[d] 若使用激素 1 周后，仍 >G2，可考虑加用： 硫唑嘌呤 / 环磷酰胺 / 环孢霉素 / 英夫利西单抗 / 霉酚酸		
G4	危及生命	永久停用 ICIs 需要紧急干预 每 24 小时监测肌酐和尿蛋白 请肾内科会诊[c] 给予泼尼松 / 甲基泼尼松龙 1~2mg/（kg·d）[d] 若使用激素 1 周后，仍 >G2，可考虑加用： 硫唑嘌呤 / 环磷酰胺 / 环孢霉素 / 英夫利西单抗 / 霉酚	建议透析	

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 肾功能不全较少见于 Ipilimumab 和 PD-1 抑制剂治疗的患者，发生率不足 1%[29]。而在中国启动的 PD-1 抑制剂的临床研究中，肾功能不全的发生率为不足 5% 且均为 1~2 级肾脏毒性[87]。在联合使用 Ipilimumab 和纳武利尤单抗（Nivolumab）时发生率会增加，达 4.9%，其中 1.7% 为 3~4 级肾脏毒性。同样，Ipilimumab 和纳武利尤单抗（Nivolumab）的序贯疗法也使肾脏毒性的发生率增加到 5.1%，其中 2.2% 出现 3~4 级肾炎[88]。另外，帕博利珠单抗（Pembrolizumab）联合化疗可能也会引起肾脏毒性的发生率增加（5.2% *vs.* 0.5%）。ICIs 引起的肾损伤一般在开始 PD-1 抑制剂治疗后的 3~10 个月出现，然而 CTLA-4 抑制剂相关的肾损伤出现时间更早，一般发生在 ICIs 治疗后的 2~3 个月[89]。

b. 在每次使用 ICIs 之前，都应该检测血清电解质和血尿素氮，并且通过停用肾脏毒性药物、排除感染和尿路梗阻以及纠正低血容量来达到早期控制肾功能不全的目的。当发生严重的肾功能不全时应停用 ICIs 并考虑给予系统性糖皮质激素治疗。发生严重肾功能不全时应咨询肾内科。当鉴别诊断困难时，肾活检也可辅助诊断。

c. 当患者肌酐持续升高（2~3 级）、肌酐升高≥ 3 倍 ULN、或有任何肾衰相关的代谢表现时，均应转至肾脏病专科治疗。

d. 用药至症状改善至≤ 1 级后，糖皮质激素应在 4~6 周内逐渐减量。

心脏毒性[a, b]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	轻度一过性反应，不必中断输液，不必干预	治疗前推荐检查 ECG 和检测 BNP、心梗标志物（肌酸激酶和肌钙蛋白）[c] 轻度异常者治疗期间密切随访		
G2	治疗或者中断输液，对症处置（如抗组胺药、NSAIDs、麻醉药或静脉输液等）；24 小时内预防性用药	请心内科积极处置基础疾病（心衰、房颤等） 主动控制心脏疾病分析按因素（包括高血压、高血脂、吸烟和糖尿病等）		
G3	延迟性（如不必快速对症进行处置，或暂时停止输液）；初始处理后症状再发；住院治疗处理后症状未能完全缓解	立即请心内科会诊 完善 ECG 检查、心肌损伤标志物（肌酸激酶和肌钙蛋白）、炎性标志物（ESR、CRP、WBC） 心脏彩超或 MRI 检查 心电监护	评估其他原因：病毒滴度、超声心动图、症状严重时行活检	

心脏毒性（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
		永久停用 ICIs 给予甲基泼尼松龙冲击，1g/ 日，持续 3~5 天，治疗至心功能恢复基线后，在 4~6 周内逐渐减量 [d]		
G4	威胁生命的后果；需要紧急处理	永久停用 ICIs 立即请心内科会诊 完善 ECG 检查、心肌损伤标志物（肌酸激酶和肌钙蛋白）、炎性标志物（ESR、CRP、WBC） 心脏彩超或 MRI 检查 心电监护 永久停用 ICIs 给予甲基泼尼松龙冲击，1g/ 日，持续 3~5 天，治疗至心功能恢复基线后，在 4~6 周内逐渐减量 针对心衰等，给予对症支持治疗 [e]	激素治疗 24 小时无改善，考虑加用 ATG/ 英夫利西单抗	

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. ICIs 相关心肌炎的症状可能为非特异性的，主要包括胸痛、呼吸急促、肺水肿、双下肢水肿、心悸、心律不齐、急性心衰、ECG 发现的传导阻滞等。心肌炎更常见于免疫联合治疗时，主要表现为传导异常的改变和射血分数的下降。心肌炎是致死的主要原因。

b. ICIs 引起的心肌炎、心包炎和心血管异常并不常见，发生率估计不超过 1%，但实际发生率不清楚[90, 91]。

c. 心脏彩超可以用于监测高风险人群，如有心血管病史、呼吸困难症状，或基线心脏彩超检查发现异常的患者。对基线检查结果异常或疑似心脏症状的患者，推荐行 ECG 和心梗标志物检测，但最佳的检查间隔时间尚不能确定[92]。

d. 确诊为心肌炎的患者应该尽早接受大剂量糖皮质激素治疗，并立刻终止 ICIs 治疗。对可能（而不是确认）诊断为心肌炎的患者，何时开始糖皮质激素治疗须参考生化指标（例如肌钙蛋白的临界值）。

e. 可以考虑英夫利西单抗等免疫抑制药物，但应注意的是，英夫利西单抗与心力衰竭有关，对中–重度心力衰竭患者禁用大剂量英夫利西单抗。

眼毒性

葡萄膜炎 [a–c]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	无症状的；仅作临床或诊断性的观察	继续 ICIs 一周内请眼科会诊；酌情使用润滑液滴眼		
G2	前葡萄膜炎，提示医疗干预 [b]	暂停 ICIs 在开始葡萄膜炎治疗之前请眼科会诊 配合眼科医师，局部或系统性使用糖皮质激素 考虑使用睫状肌麻痹剂		

医印前

葡萄膜炎（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G3	后葡萄膜炎或全葡萄膜炎	永久停用 ICIs 根据发病的严重程度、前期对 ICIs 治疗的获益以及对糖皮质激素治疗的反应，谨慎选择少部分患者恢复 ICIs 治疗 开始激素治疗前请眼科会诊，根据建议使用局部或全身糖皮质激素治疗		
G4	患侧眼睛失明	永久停用 ICIs 开始任何治疗前请眼科会诊，在指导下使用局部或全身糖皮质激素治疗		

上述证据级别全部为 2A 类证据

巩膜炎 [c]

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G1	无症状的 仅作临床或诊断性的观察	继续 ICIs；一周内请眼科会诊 酌情使用润滑液滴眼		
G2	有症状的，日常活动受限，视力轻度下降 [b]	暂停 ICIs 在开始巩膜炎治疗之前请眼科会诊 配合眼科医师，局部或系统性使用糖皮质激素、睫状肌麻痹剂		
G3	有症状的，日常活动受限，视力显著下降	永久停用 ICIs 根据发病的严重程度、前期对 ICIs 治疗的获益以及对糖皮质激素治疗的反应，谨慎选择少部分患者恢复 ICIs 治疗 开始激素治疗前请眼科会诊，根据建议使用局部或全身糖皮质激素治疗		

中华医学会

巩膜炎（续表）

分级	描述	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
G4	患侧眼睛失明	永久停用 ICIs 治疗前请眼科会诊，在指导下使用局部或全身糖皮质激素治疗		

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 最常见的免疫相关性眼毒性是葡萄膜炎（前葡萄膜炎较后葡萄膜炎和全葡萄膜炎更常见），但发生率低于 1%[93, 94]。在进行眼部检查之前开始糖皮质激素治疗可能因感染导致视力状况恶化，或可能影响眼科医师诊断的准确性并影响严重程度分级。

b. 临床医师应该警惕患者初次出现的视力模糊、飞蚊症、闪光、色觉改变、红眼症、畏光火光敏感、视物扭曲、视野改变、盲点、眼球柔软或动眼疼痛、眼睑水肿或突出或复视。

c. 也有关于 ICIs 治疗引起眼眶炎、巩膜外层炎、眼睑炎、视神经水肿、溃疡性结膜炎及伴有黄斑部浆液性视网膜剥脱的 Vogt–Koyanagi–Harada 综合征的报道[95–97]。

罗辑君继罗辑医疗开通的第二个公众号：【医健趋势 logicmedplus】，欢迎！

下方为后台粉丝平台搭建的会员区（罗辑医疗知识星球），欢迎扫码加入！

三、毒性监测

安阳前

监测项目 [a-d]	Ⅰ级推荐 [c]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
一般情况	在每次随访时均应进行临床症状及不良事件症状的评估，包括体格检查（含神经系统检查）、排便习惯等 [e] 根据异常结果，给予相应处理		
影像学检查	在 ICIs 治疗期间，每 4~6 周复查胸、腹、盆腔 CT 等 根据异常结果，给予相应处理	根部症状及体征，不定期行特定部位的 CT 检查	每半年至 1 年，复查脑 MRI、全身骨扫描
一般血液学检查	在 ICIs 治疗期间，每 2~3 周复查 1 次，然后每 6~12 周复查 1 次或根据指征复查血常规、生化全套等 根据异常结果，给予相应处理	如有指征，不定期对 HbA1c，HBsAg，HBsAb，HBcAb，HCVAb，CMV 抗体，T-spot 检测，HIV 抗体，HIV 抗原（p24）等进行监测 [f]	如有指征，不定期行 HBV-DNA，HCV-RNA 检查

试用

毒性监测（续表）

监测项目 [a–d]	Ⅰ级推荐 [c]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
皮肤、黏膜 [g]	每次查房均行皮肤、黏膜检查，尤其针对具有自身免疫性皮肤病史的患者；及时记录病变的类型和程度 根据异常结果，给予相应处理	监测受累的 BSA 和病变类型，摄影记录	如有指征，行皮肤活检
胰腺	如果无症状，无需常规监测	若有症状，及时行血、尿淀粉酶以及胰腺影像学检查 根据异常结果，给予相应处理	
甲状腺 [h]	在 ICIs 治疗期间，每 4~6 周复查一次 TFTs，然后根据症状，每 12 周复查一次 根据异常结果，给予相应处理	如果 TSH 高，不定期查 TPOAb 如果 TSH 低，不定期查 TRAb	

版权所有

毒性监测（续表）

监测项目 [a–d]	Ⅰ级推荐 [c]	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
肾上腺、垂体 [h]	在 ICIs 治疗期间，每 2~3 周复查早晨 8 点的血浆皮质醇、ACTH 以及 TFTs，然后每 6~12 周随访 根据异常结果，给予相应处理	必要时，不定期复查 LH、FSH、睾酮等	
肺 [g, i]	在 ICIs 治疗期间，每 4~6 周复查静息或活动时血氧饱和度，以及常规肺部影像学检查 根据异常结果，给予相应处理	既往有肺部疾病（如 COPD、NSIP、结节病或肺纤维化等）的患者，不定期行肺功能和 6MWT	必要时可以考虑肺部活检
心血管 [j]	在 ICIs 治疗期间，每 2~4 周复查 ECG、心肌酶谱等 根据异常结果，给予相应处理	不定期复查心梗标志物（如肌钙蛋白 I 或 T 等）、BNP 或 pro–BNP	必要时复查 24 小时动态 ECG
类风湿性 / 骨骼肌 [k]	如果无症状，无需常规监测	对先前存在疾病的患者，不定期行关节检查 / 功能评估	

校印前

【注释】

a. 在 ICIs 单药或联合治疗的过程中，监测毒性与评价疗效同样重要。联合治疗时需提高监测的频率，包括生化检测和影像学检查等。

b. 毒性监测包括治疗中监测和治疗后随访。治疗中监测是指在患者接受 ICIs 治疗期间，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现毒性。治疗后随访是指 ICIs 治疗结束后的一段时间内，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现一些延迟出现的毒性。

c. 由于部分毒性出现时间较晚，甚至在 ICIs 治疗结束后才出现，因此治疗后对上述检查、检验项目进行随访也非常重要。尤其是肾功能、甲状腺功能、垂体功能等指标。目前认为，患者在 ICIs 治疗结束后，应至少监测症状 1 年。

d. 对于接受糖皮质激素和抗 TNF-α 抑制剂治疗毒性的患者，需要进行密切监测和随访，以评估其反应。

e. 腹泻或 / 和结肠炎可在终止 ICIs 治疗的数月后出现，临床表现类似于 IBD[98, 99]，而且结肠炎也可能发展成为 IBD[100]，因此对这类患者应该进行长期随访。

f. 在使用抗 TNF-α 抑制剂治疗期间和治疗后数月，应对 HBV/HCV 携带者进行监测。

g. 免疫相关性肺炎或皮肤毒性也会延迟出现，甚至在 ICIs 治疗结束后才发生，因此长期专科随访非常有必要[101]。

h. 出现甲状腺功能减退或垂体炎的患者大多需要长期接受激素替代治疗，因此对这些患者需要进行长期监测和随访。

i. 根据指征请呼吸内科会诊，必要时考虑转科。

j. 根据指征请心血管内科会诊，必要时考虑转科。

k. 根据指征请风湿科会诊，必要时考虑转科。

发印前

四、附录

发印前

附录 1　重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性 [a-d]

发生器官	管理建议
皮肤	斑丘疹或 / 或瘙痒症状，待症状消退至 G1 后，可以重启 ICIs 治疗 出现严重或危及生命的大疱性疾病（G3~G4），包括 SJS 或 TEN，永不考虑重启 ICIs 治疗
胃肠道	PD-1/PD-L1 抑制剂导致的 G2~G3 结肠炎，在症状消退至≤ 1 级时，可以重启 ICIs 治疗 PD-1/PD-L1 抑制剂导致的 G2~G3 级结肠炎，在一些罕见的、患者不能完全递减停用糖皮质激素的情况下，当患者仍在每日使用泼尼松≤ 10mg（或等效剂量）时，可以考虑重启 ICIs 治疗 因为 CTLA-4 抑制剂导致的中度或危及生命的胃肠道毒性，永不考虑重启 ICIs 治疗
肝脏	表现为转氨酶升高不伴胆红素升高的 G2 级肝脏毒性，可在 ALT/AST 恢复至基础水平且每日使用的糖皮质激素（如有使用）已经递减至泼尼松≤ 10mg（或等效剂量）时，可以重启 ICIs 治疗 出现严重或危及生命的肝炎（G4），永不考虑重启 ICIs 治疗
胰腺	有症状的 G2 级胰腺炎，如果已经没有胰腺炎的临床或影像学证据，且淀粉酶、脂肪酶恢复正常，可以重启 ICIs 治疗 出现严重或危及生命的胰腺炎（G3~G4），永不考虑重启 ICIs 治疗
甲状腺	甲状腺功能亢进在症状及甲功改善之后，可以重启 ICIs 治疗

重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性（续表）

发生器官	管理建议
肾上腺	原发性肾上腺功能不全，在接受激素替代治疗后，可以重启 ICIs 治疗
垂体	垂体炎伴垂体肿大症状，在激素治疗后症状消失时，可以重启 ICIs 治疗 表现为 TSH/ACTH 和 / 或促性腺激素缺乏但不存在有症状的垂体肿大的垂体炎，可能有机会重启 ICIs 治疗
内分泌（其他）	1 型糖尿病伴酮症酸中毒者，在酸中毒得以纠正且血糖恢复稳定后，可以重启 ICIs 治疗
肺部	进行性的 G1 级肺炎，如果有改善的影像学证据，可以重启 ICIs 治疗 一旦 G2 级肺炎已消退至≤ 1 级且已经停用糖皮质激素，可以重启 ICIs 治疗 出现严重或危及生命的肺炎（G3~G4 级），永不考虑重启 ICIs 治疗
肾脏	G1~G2 级肾脏毒性事件已消退至≤ G1 级，如果肌酐稳定，在同时使用糖皮质激素的情况下，可以重启 ICIs 治疗 出现重度蛋白尿（G3~G4 级），永不考虑重启 ICIs 治疗
眼	2 级眼毒性事件已消退至≤ G1 级，在请眼科会诊后，可以重启 ICIs 治疗 出现重度葡萄膜炎或巩膜外层炎（G3~G4），永不考虑重启 ICIs 治疗

重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性（续表）

发生器官	管理建议
神经系统	G2 重度肌无力经糖皮质激素治疗缓解后，可以重启 ICIs 治疗 G1~ G2 周围神经病变已消退至≤ G1，或患者孤立的疼痛感觉神经病变控制良好，可以重启 ICIs 治疗 轻中度无菌性脑膜炎在症状全部消退时，可以重启 ICIs 治疗 出现 G3~G4 重症肌无力，永不考虑重启 ICIs 治疗 任何级别的格林巴利综合征或横贯性脊髓炎，永不考虑重启 ICIs 治疗 出现 G2~G4 脑炎，永不考虑重启 ICIs 治疗
心血管	1 级心肌炎在症状消退后，可以重启 ICIs 治疗 出现 G2~ G4 心肌炎，永不考虑重启 ICIs 治疗
关节 / 骨骼肌	中重度炎症性关节炎，在症状控制后，可以重启 ICIs 治疗 发生显著影响日常生活或生活质量的重度炎症性关节炎，永不考虑重启 ICIs 治疗

上述证据级别全部为 2A 类证据

【注释】

a. 回顾性研究显示，14% 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者因出现 irAEs 而中断治疗，

其中 56% 的患者经处理后重启 ICIs 治疗[102]。由于 ICIs 治疗的最佳持续时间并不确定，所以在 irAEs 缓解后何时重启 ICIs 治疗尚无一致性建议。患者的肿瘤应答状态是决定是否重启 ICIs 治疗的重要因素。因 irAEs 中断 ICIs 治疗并不影响整体疗效，但还需要前瞻性研究数据支持；如果初始 ICIs 治疗已经起效，这种疗效将会持续，重启 ICIs 治疗似无必要；如果机体对 ICIs 治疗尚无应答或者应答不充分，在 irAEs 控制之后应该尽快重启 ICIs 治疗[23, 102]。此外，尚需考虑患者既往发生 irAEs 的严重程度、器官和替代 ICIs 治疗的可行性。

b. 因 irAEs 中断 ICIs 治疗后重启 ICIs 治疗，必须小心谨慎。重启 ICIs 治疗之后，需要严密监测原 irAEs 再次出现。如果 irAEs 再次发作，应永久终止使用该类 ICIs 治疗药物[103]。如果既往出现过重度或威胁生命的 irAEs，尤其是 G3~G4 级的心脏、肺和神经毒性，必须永久停止此类 ICIs 治疗。在某些 irAEs 完全控制之后，重启 ICIs 治疗时应尽量选择不同类型的 ICIs 治疗药物（如将 CTLA-4 抑制剂改为 PD-1/PD-L1 抑制剂）[40]。除少数情况外，当 G2 irAEs 经处理之后降为≤ G1 时，即可考虑重启 ICIs 治疗。在此情况下，极少数患者不能完全停止服用糖皮质激素，只要泼尼松每日使用剂量≤ 10mg（或等效剂量）且同时没有服用其他免疫抑制剂，即可开始重启 ICIs 治疗[19]。

c. 针对不同器官的 irAEs 重启 ICIs 治疗注意事项有所不同，包括重启指征的把握，故在重启 ICIs 治疗之前，应酌情邀请专科会诊。

d. 有研究表明，在重启 ICIs 治疗之后，接近一半的患者会再次出现 irAEs，其中 18%~26% 的 irAEs 是既往出现过的（包括肝炎、胰腺炎、肺炎、肾炎等，而重复出现结肠炎的可能性较小），21%~23% 的 irAEs 是新发的[43, 102, 104]。对再次发生的 irAEs 其处理原则同前。

附录 2　免疫检查点抑制剂的毒性特征

毒性发生率 [a–h][105–112]		
治疗方法	总体毒性中位发生率及范围（%）	G3 以上毒性中位发生率及范围（%）
CTLA–4 抑制剂 [i]	90.5（60~96）	38.8（10~42）
PD–1 抑制剂 [j]	75.7（58~82）	17.6（7~20）
PD–L1 抑制剂 [k]	66.6（66~84）	15.7（5~17）
CTLA–4 抑制剂联合 PD–1/PD–L1 抑制剂 [l]	94.2（75~95）	57.7（19~59）
ICIs 联合化疗 [g]	84.5（69~99.8）	43.7（22.9~73.2）
毒性发生时间 [l]		
毒性	中位发生时间（周）	最晚发生时间（周）
皮肤	4~7	155
胃肠道	3~6	145
肝脏	5~18	145
内分泌	8~12	165
肺	15~31	85
神经系统	11~13	121
肾脏	7~11	21

免印部

【注释】

a. ICIs 相关的毒性的发生机制至今尚未完全明确，可能与免疫检查点通路在维持人体免疫稳态中的作用被破坏相关。CTLA-4 通过与 B7 相互作用，主要在免疫应答的早期阶段抑制 T 细胞的活化[113]，而 PD-1 则主要与 PD-L1 等相互作用，在免疫应答的较晚阶段抑制肿瘤组织中 T 细胞的活性[114]。因此，抑制 CTLA-4 与 PD-1 虽然均可导致 T 细胞的活性提高，在攻击肿瘤细胞的同时对正常组织也造成损伤，导致 irAEs 的发生，但由于 CTLA-4 在免疫应答的早期阶段即起重要的作用，对其抑制导致的毒性可能更加严重[26, 27]，同时，CTLA-4 抑制剂引起的毒性具有剂量相关性。除了 T 细胞对正常组织的损伤外，体液免疫、细胞因子的异常可能也在毒性的发生中起了作用[115-117]。最后，CTLA-4 抑制剂还可以与正常组织表达的 CTLA-4 直接结合，增强补体介导的炎症，从而导致 irAEs 的发生。如正常垂体细胞可以表达 CTLA-4，CTLA-4 抑制剂与其直接结合，导致垂体炎[118]。

b. ICIs 相关的毒性可累及全身所有器官和组织。其中，皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺毒性更加常见，而神经系统和心血管系统毒性则较为罕见。

c. CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂常见的毒性类型有所区别。接受 CTLA-4 抑制剂治疗的患者更容易出现结肠炎、垂体炎及皮疹，而接受 PD-1 抑制剂治疗的患者更易出现肺炎、甲状腺炎[119]。不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂毒性谱也存在区别，纳武利尤单抗（Nivolumab）更常见导致内分泌毒性，帕博利珠单抗（Pembrolizumab）所致关节炎、肺炎及肝脏毒性更常见，而 PD-L1 单抗

Atezolizumab 引起甲状腺功能减退、恶心、呕吐的风险更容易[105]。国产 PD-1 单抗 SHR-1210（Camrelizumab）则容易引起 CCEP[3, 82, 120-122]。

d. 不同瘤种患者常见的毒性类型也不尽相同。如与 NSCLC 相比，恶性黑色素瘤患者的胃肠道毒性和皮肤毒性更为常见，而肺炎相对较少[119]。

e. ICIs 治疗总体安全，但仍有少部分患者因为毒性导致死亡（CTLA-4 抑制剂：1.08%；PD-1 抑制剂：0.36%；PD-L1 抑制剂：0.38%）。CTLA-4 抑制剂导致的死亡多由于结肠炎引起（70%），而 PD-1 抑制剂 /PD-L1 抑制剂导致的死亡则常见于肺炎（35%）、肝炎（22%）及神经毒性（15%）[65]。CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂联合使用时毒性增加，死亡率可达 1.23%，其中最常见的死亡原因为结肠炎（37%）和心肌炎（25%）[65]。值得注意的是，心脏毒性如心肌炎，虽然发生率低［纳武利尤单抗（Nivolumab）单药：0.06%；纳武利尤单抗（Nivolumab）联合 Ipilimumab：0.27%），其他 PD-1/PD-L1 抑制剂也可能引起心脏相关毒性］，但一旦发生，其死亡率高达 50%[123]。

f. ICIs 治疗与放疗联合，总体安全性可控。PACIFIC 研究显示，局部晚期 NSCLC 同期放化疗之后使用 Durvalumab 来巩固治疗，总体 3~4 度毒性为 29.9%，与安慰剂类似（26.1%），最常见的为肺炎，发生率为 3.4%，也与安慰剂类似（2.6%）[124]。值得注意的是，当 ICIs 治疗与放疗联合时，不同种族发生肺炎的风险可能不同。如 PACIFIC 研究的亚组分析发现，亚洲患者与非亚洲患者相比，亚洲患者接受 Durvalumab 产生肺炎的风险显著提高（OR 5.40；95% CI：3.16-9.43）[125]。

g. ICIs 联合化疗中的 ICIs 包括 Ipilimumab、帕博利珠单抗（Pembrolizumab）和 Atezolizumab。

h. 在发生时间上，ICIs 相关的毒性可以在接受治疗后的任何时间发生，但通常在 1~6 月内发生，胃肠道及皮肤毒性往往最早出现[126]。临床上还需引起警惕的是，ICIs 相关的毒性甚至可以在终止治疗后出现。

i. CTLA-4 抑制剂包括：Ipilimumab 和 Tremelimumab（其中总体毒性中位发生率 Ipilimumab：85%，Tremelimumab：96%；3 级以上毒性：Ipilimumab：25.4%，Tremelimumab：52.3%）。

j. PD-1 抑制剂包括纳武利尤单抗（Nivolumab）和帕博利珠单抗（Pembrolizumab），其中纳武利尤单抗（Nivolumab）总体毒性中位发生率：74.3%，帕博利珠单抗（Pembrolizumab）：77.1%；3 级以上毒性，纳武利尤单抗（Nivolumab）为 14.4%，帕博利珠单抗（Pembrolizumab）为 20.8%。

k. PD-L1 抑制剂包括 Atezolizumab 和 Durvalumab。

l. CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂包括 Ipilimumab 联合纳武利尤单抗（Nivolumab），其中 Ipilimumab 及纳武利尤单抗（Nivolumab）剂量可变。

免印刷

附录 3　中国人群的毒性数据

毒性描述 [a]	CTLA–4 抑制剂 [b]		PD–1/PD–L1 抑制剂 [c]		联合治疗 [d]	
	总体 irAEs（%）	3~5 级 irAEs（%）	总体 irAEs	3~5 级 irAEs（%）	总体 irAEs	3~5 级 irAEs
乏力	29	0	6.7~72	0~1	39.4~75.0	0
发热	7	0	5.1~30	0.5~3.0	15.2~75	0
食欲减退			2.8~7	1	91	0
瘙痒	29	0	11.0~33.3	0	39~75	0
皮疹	21	0	6.7~32	0.3~4	12.1~75	3.0
白癜风	0	0	2.8~18	0	20	0
CCEP			67~88	0	12~22	0
恶心			6.7~8.3	0	24.2	0
呕吐					18.2	0
腹泻	0	0	4~10	2.8	12.1~22	0

中国人群的毒性数据（续表）

毒性描述 [a]	CTLA-4 抑制剂 [b]		PD-1/PD-L1 抑制剂 [c]		联合治疗 [d]	
	总体 irAEs（%）	3~5 级 irAEs（%）	总体 irAEs	3~5 级 irAEs（%）	总体 irAEs	3~5 级 irAEs
ALT 升高	21~36	11~14	9.5~24	0.5~11	39.4~50	9.1~30
AST 升高	21~36	11~14	8.3~18	0.5~11	50~51.5	15.2~30
GGT 升高			6.5~11	1~1.8		
ALP 升高			5.5	0		
总胆红素升高			4.9~16.7	0.5~2.8	48.5	9.1
甲状腺功能减退	7	0	8.3~32	0	10	0
甲状腺功能亢进	7	0	1~5.8	0	10	0
低钠血症			20	0		
低钾血症			20~30	0	25	0
垂体炎			25	0	25	
肾上腺功能减退	7	0	4		20	0

中国人群的毒性数据（续表）

毒性描述 [a]	CTLA-4 抑制剂 [b]		PD-1/PD-L1 抑制剂 [c]		联合治疗 [d]	
	总体 irAEs（%）	3~5 级 irAEs（%）	总体 irAEs	3~5 级 irAEs（%）	总体 irAEs	3~5 级 irAEs
血糖升高			2.8~3.3	1		
脂肪酶升高			5.5~6.0	2~2.3	12.1	3.0
肺炎			1~14	2~1.1	0	0
肌酐升高			2.8	0		
蛋白尿			2.8~40	0.5~2.8	36.0	0
中性粒细胞数降低			2~10	0.3~3.2	36.4~87	6.1~57
贫血			3.3~40	1~2.8	33.3~100	6.1~87
血小板减少			1~11	0.8~2	45.5~83	6.1~30.4
输注反应			1~12	3%		
肌痛	7	0	11~20	0	20~75	0

【注释】

a. 针对中国人群的 irAEs 报道较少，已报道的数据来源于进口和国产 ICIs 小样本、回顾性的研究，并不能完全反应中国人群的毒性特征，但总体而言中国人群使用 ICIs 安全性良好[31, 81, 127–131]。一项帕博利珠单抗（Pembrolizumab）治疗晚期恶性黑色素瘤的ⅠB 期研究共纳入中国患者 103 名，总体 irAEs 发生率为 84.5%，3~4 级 irAEs 为 8.7%；最常见的 irAEs 为甲状腺功能减退（23.3%）、高甘油三酯血症（20.4%）、LDH 升高（15.5%）、乏力（14.4%）、ALT 升高（14.6%）；最常见的 3/5 级 irAEs 是贫血（4.9%）[128]。在 CheckMate 078 研究中，接受纳武利尤单抗（Nivolumab）治疗的患者 3~4 级 irAEs 发生率为 10%，常见的 irAEs 为皮疹（12%）、乏力（10%）和食欲减退（7%）[81]。

b. CTLA–4 抑制剂在中国人群中应用报道的数据较少，最常见的毒性是乏力、皮肤瘙痒、皮疹、转氨酶升高、甲状腺功能异常、肾上腺功能减退、发热和肌痛等[129]。

c. 数据均来源于接受 PD–1 抑制剂治疗的患者。国产 PD–1 抑制剂 SHR–1210（Camrelizumab）在中国患者进行的临床试验显示，CCEP 发生率 67%~88%，绝大多数是 1~2 级；国外 PD–1 抑制剂导致的 CCEP 发生率为 2.4%[33]。CCEP 发生机制可能与巨噬细胞分泌血管内皮生长因子（VEGF）或激活 VEGFR–2 有关；SHR–1210（Camrelizumab）联合化疗及阿帕替尼可降低 CCEP 发生[3, 31, 82, 120–122, 132]。其他多个国产 PD–1/PD–L1 抑制剂仅公布了Ⅰ~Ⅱ期临床试验的安全性数据。信迪利单抗（Sintilimab）治疗经典型霍奇金淋巴瘤的Ⅱ期临床研究结果显示，药

物相关的总体不良事件发生率 93%，其中 3~4 级为 18%；54% 的患者出现了 irAEs，包括甲状腺功能减退（20%）、TSH 升高（17%）和游离甲状腺素降低（11%）；3 名患者发生了 3~4 级 irAEs（ALT 升高、4 级肝功异常、肺炎和血小板降低）[131]。特瑞普利单抗（JS001）在中国人群进行的ⅠA 期临床试验结果显示，治疗相关的不良事件发生率为 90.9%，大多数的不良事件为 1~2 级，≥ 3 级治疗相关的不良事件发生率为 24.5%，严重不良事件发生率为 12.6%。其中，32 例（22.4%）患者出现了 irAEs，包括 16 例（11.2%）甲状腺功能减退、4 例（2.8%）甲状腺功能异常，4（2.8%）例瘙痒、3 例（2.1%）甲状腺功能亢进、3 例（2.1%）肝功能异常、1 例（0.7%）肺炎和 1 例（0.7%）高血糖[133]。BGB-A317（Tislelizumab）进行的一项Ⅰ期临床试验结果显示，治疗相关的毒性发生率较高的为乏力（8.7%）、瘙痒（7.7%）、甲状腺功能减退（7.2%）、食欲减退（6.8%）、皮疹（6.8%）和恶心（6.3%）[134]。

d. 联合治疗包括 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂联合阿帕替尼、PD-1 抑制剂联合化疗。总体而言，联合治疗增加了不良反应发生率，但 SHR-1210（Camrelizumab）联合化疗或阿帕替尼可降低 CCEP 发生[82, 120]。

参考文献

发印前

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Management of Immunotherapy-Related Toxicity.Version 1.2019.https：//www.nccn.org.
2. Johnson DB，Sullivan RJ，Ott PA，et al.Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders.JAMA oncol，2016，2（2）：234-240.
3. Qin S，Ren Z，Meng Z，et al.A randomized multicentered phase 2 study to evaluate SHR-1210（PD-1 antibody）in subjects with advanced hepatocellular carcinoma（HCC）who failed or were intolerant to prior systemic treatment.ESMO.2018.
4. El-Khoueiry AB，Sangro B，Yau T，et al.Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma（CheckMate 040）：an open-label，non-comparative，phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet，2017，389（10088）：2492-2502.
5. Kittai AS，Oldham H，Cetnar J，et al.Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients.J Immunother，2017，40（7）：277-281.
6. Menzer C，Beedgen B，Rom J，et al.Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage Ⅳ melanoma patient during pregnancy.Eur J cancer，2018，104：239-242.
7. Burotto M，Gormaz JG，Samtani S，et al.Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy.Semin Oncol，2018，45（3）：164-169.
8. Hassel JC，Heinzerling L，Aberle J，et al.Combined immune checkpoint blockade（anti-PD-1/anti-CTLA-4）：Evaluation and management of adverse drug reactions.Cancer Treat Rev，2017，57：36-49.

9. Ahn MJ，Yang J，Yu H，et al.Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer：results from the TATTON phase Ib trial.J Thorac Oncol，2016，11：S115.
10. Ahn MJ，Sun JM，Lee SH，et al.EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer.Expert Opin Drug，2017，16（4）：465-469.
11. Spigel DR，Reynolds C，Waterhouse D，et al.Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation-positive advanced non-small cell lung cancer（CheckMate 370）.J Thorac Oncol，2018，13（5）：682-688.
12. Popat S，Ardizzoni A，Ciuleanu T.Nivolumab in previously treated pts with metastatic squamous NSCLC：Results of a European single-arm，phase 2 trial（CheckMate 171）including pts aged 70 years and with poor performance status.Ann Oncol，2017，28（suppl_5）：v460-v496.
13. Lichtenstein MRL，Nipp RD，Muzikansky A，et al.Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer.J Thorac Oncol，2019，14（3）：547-552.
14. Tio M，Rai R，Ezeoke OM，et al.Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant，HIV or hepatitis B/C infection.Eur J cancer，2018，104：137-144.
15. Wijn DH，Groeneveld GH，Vollaard AM，et al.Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events.Eur J cancer，2018，104：182-187.
16. Puzanov I，Diab A，Abdallah K，et al.Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors：consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer（SITC）Toxicity

Management Working Group.J Immunother Cancer，2017，5（1）：95.
17. Mekki A，Dercle L，Lichtenstein P，et al.Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1.Eur J cancer，2018，96：91-104.
18. Spain L，Diem S，Larkin J.Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors.Cancer Treat Rew，2016，44：51-60.
19. Champiat S，Lambotte O，Barreau E，et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities：a collaborative position paper.Ann Oncol，2016，27（4）：559-574.
20. O'Day S，Weber JS，Wolchok JD，et al.Effectiveness of treatment guidance on diarrhea and colitis across ipilimumab studies.J Clin Oncol，no.15_suppl（2011）：8554-8554.
21. Faje AT，Lawrence D，Flaherty K，et al.High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma.Cancer，2018，124（18）：3706-3714.
22. Postow MA，Sidlow R，Hellmann MD.Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade.N Engl J Med，2018，378（2）：158-168.
23. 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 Clin Oncol，2018，36（17）：1714-1768.
24. Haanen J，Carbonnel F，Robert C，et al.Management of toxicities from immunotherapy：ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis，treatment and follow-up.Annals of oncology：official journal

of the European Society for Medical Oncology 2017，28（suppl_4）：iv119–iv142.
25. Hodi FS，O'Day SJ，McDermott DF，et al.Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.N Engl J Med，2010，363（8）：711–723.
26. Robert C，Schachter J，Long GV，et al.Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma.N Engl J Med，2015，372（26）：2521–2532.
27. Larkin J，Chiarion–Sileni V，Gonzalez R，et al.Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.N Engl J Med，2015，373（1）：23–34.
28. Weber JS，Hodi FS，Wolchok JD，et al.Safety profile of nivolumab monotherapy：a pooled analysis of patients with advanced melanoma.J Clinl Oncol，2017，35（7）：785–792.
29. Hofmann L，Forschner A，Loquai C，et al.Cutaneous，gastrointestinal，hepatic，endocrine，and renal side–effects of anti–PD–1 therapy.Eur J Cancer，2016，60：190–209.
30. Hua C，Boussemart L，Mateus C，et al.Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab.JAMA Dermatol，2016，152（1）：45–51.
31. 王锋，秦叔逵，方维佳，等 . 抗 PD–1 单抗 SHR–1210 治疗原发性肝癌引发皮肤毛细血管增生症的临床病理报告 . 临床肿瘤学杂志，2017，22（12）：1066–1072.
32. 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. JAMA Oncol，2018，4（2）：173–182.
33. Chang LS，Barroso–Sousa R，Tolaney SM，et al.Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting

immune checkpoints.Endocr Rev.2019，40（1）：17–65.
34. Wolchok JD，Neyns B，Linette G，et al.Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma：a randomised，double–blind，multicentre，phase 2，dose–ranging study.Lancet Oncol，2010，11（2）：155–164.
35. Eggermont AM，Chiarion–Sileni V，Grob JJ，et al.Prolonged survival in stage Ⅲ melanoma with ipilimumab adjuvant therapy.The N Engl J Med，2016，375（19）：1845–1855.
36. Cukier P，Santini FC，Scaranti M，et al.Endocrine side effects of cancer immunotherapy.Endocr Relat Cancer，2017，24（12）：T331–T347.
37. Naidoo J，Page DB，Li BT，et al.Toxicities of the anti–PD–1 and anti–PD–L1 immune checkpoint antibodies.Ann Oncol，2015，26（12）：2375–2391.
38. Zhu AX，Finn RS，Edeline J，et al.Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib（KEYNOTE–224）：a non–randomised，open–label phase 2 trial. Lancet Oncology，2018，19（7）：940–952.
39. Huffman BM，Kottschade LA，Kamath PS，et al.Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma：Natural Progression and Management.Am J Clin Oncol，2018，41（8）：760–765.
40. Menzies AM，Johnson DB，Ramanujam S，et al.Anti–PD–1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab.Ann Oncol，2017，28（2）：368–376.

41. Johncilla M，Misdraji J，Pratt DS，et al.Ipilimumab-associated Hepatitis：Clinicopathologic characterization in a series of 11 cases.Am J Surg Pathol，2015，39（8）：1075-1084.
42. Karamchandani DM，Chetty R.Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury：pathologists'perspective.J Clin Oncol，2018，71（8）：665-671.
43. Pollack MH，Betof A，Dearden H，et al.Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events（irAEs）during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma.Ann Oncol，2018，29（1）：250-255.
44. Reynolds K，Thomas M，Dougan M.Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade.The oncologist，2018，23（9）：991-997.
45. Kim KW，Ramaiya NH，Krajewski KM，et al.Ipilimumab associated hepatitis：imaging and clinicopathologic findings.Invest New Drugs，2013，31（4）：1071-1077.
46. Prieux-Klotz C，Dior M，Damotte D，et al.Immune checkpoint inhibitor-induced colitis：diagnosis and management.Targeted Oncol，2017，12（3）：301-308.
47. Montalto M，Gallo A，Santoro L，et al.Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders.Eur Rev Med Pharmacol Sci，2013，17（12）：1569-1582.
48. Vermeire S，Van Assche G，Rutgeerts P.Laboratory markers in IBD：useful，magic，or unnecessary toys？ Gut，2006，55（3）：426-431.
49. Wang Y，Abu-Sbeih H，Mao E，et al.Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies：retrospective review at MD Anderson.J Immunother Cancer，

2018，6（1）：37.
50. Suresh K，Voong KR，Shankar B，et al.Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy：incidence and risk factors.J Thorac Oncol，2018，13（12）：1930-1939.
51. Khunger M，Rakshit S，Pasupuleti V，et al.Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer：a systematic review and meta-analysis of trials.Chest，2017，152（2）：271-281.
52. 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.JAMA Oncol，2016，2（12）：1607-1616.
53. Naidoo J，Wang X，Woo KM，et al.Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy.J clin Ooncol，2017，35（7）：709-717.
54. Pillai RN，Behera M，Owonikoko TK，et al.Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer：A systematic analysis of the literature.Cancer，2018，124（2）：271-277.
55. Tirumani SH，Ramaiya NH，Keraliya A，et al.Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab.Cancer Immunol Res，2015，3（10）：1185-1192.
56. Chuzi S，Tavora F，Cruz M，et al.Clinical features，diagnostic challenges，and management strategies

in checkpoint inhibitor–related pneumonitis.Cancer Manag Res，2017，9：207–213.
57. Al–Dliw M，Megri M，Shahoub I，et al.Pembrolizumab reactivates pulmonary granulomatosis.Respir Med Case Rep，2017，22：126–129.
58. Cho JY，Kim J，Lee JS，et al.Characteristics，incidence，and risk factors of immune checkpoint inhibitor–related pneumonitis in patients with non–small cell lung cancer.Lung cancer，2018，125：150–156.
59. Delaunay M，Cadranel J，Lusque A，et al.Immune–checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients.Eur Respir J，2017，50（2）：1700050.
60. Oshima Y，Tanimoto T，Yuji K，et al.EGFR–TKI–associated interstitial pneumonitis in nivolumab–treated patients with non–small cell lung cancer.JAMA Oncol，2018，4（8）：1112–1115.
61. Yamaguchi T，Shimizu J，Hasegawa T，et al.Pre–existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti–PD–1–related pneumonitis in patients with non–small cell lung cancer：A retrospective analysis.Lung cancer，2018，125：212–217.
62. Nishino M，Ramaiya NH，Awad MM，et al.PD–1 inhibitor–related pneumonitis in advanced cancer patients：radiographic patterns and clinical course.Clin Cancer Res，2016，22（24）：6051–6060.
63. Hwang WL，Niemierko A，Hwang KL，et al.Clinical outcomes in patients with metastatic lung cancer treated with pd–1/pd–l1 inhibitors and thoracic radiotherapy.JAMA oncology，2018，4（2）：253–255.
64. Suresh K，Naidoo J，Lin CT，et al.Immune checkpoint immunotherapy for non–small cell lung cancer：benefits and pulmonary toxicities.Chest，2018，154（6）：1416–1423.

65. Wang DY，Salem JE，Cohen JV，et al.Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors：a systematic review and meta-analysis.JAMA oncology 2018.
66. Noguchi S，Kawachi H，Yoshida H，et al.Sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab treatment in a lung cancer patient.Case Rep Oncol，2018，11（2）：562-566.
67. Lainez S，Tissot C，Cottier M，et al.EBUS-TBNA can distinguish sarcoid-like side effect of nivolumab treatment from tumor progre7sion in non-small cell lung cancer.Respiration，2017，94（6）：518-521.
68. Naidoo J，Cappelli LC，Forde PM，et al.Inflammatory Arthritis：A Newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade.Oncologist，2017，22（6）：627-630.
69. Woodworth T，Furst DE，Alten R，et al.Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II：the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0.J Rheumatol，2007，34（6）：1401-1414.
70. Suarez-Almazor ME，Kim ST，Abdel-Wahab N，et al.Review：immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer.Arthritis Rheumatol，2017，69（4）：687-699.
71. Weber JS，Kudchadkar RR，Yu B，et al.Safety，efficacy，and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or-naive melanoma.J Clin Oncol，2013，31（34）：4311-4318.
72. P Paz-Ares L，Luft A，Vicente D，Tafreshi A，et al.Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer.N Engl J Med，2018，379（21）：2040-2051.
73. Cuzzubbo S，Javeri F，Tissier M，et al.Neurological adverse events associated with immune checkpoint

inhibitors：Review of the literature.Eur J Cancer，2017，73：1–8.
74. Spain L，Walls G，Julve M，et al.Neurotoxicity from immune–checkpoint inhibition in the treatment of melanoma：a single centre experience and review of the literature.Ann Oncol，2017，28（2）：377–385.
75. Shirai T，Sano T，Kamijo F，et al.Acetylcholine receptor binding antibody–associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma.Jpn J Clin Oncol，2016，46（1）：86–88.
76. Johnson DB，Saranga–Perry V，Lavin PJ，et al.Myasthenia gravis induced by ipilimumab in patients with metastatic melanoma.J Clin Oncol，2015，33（33）：e122–124.
77. Wilgenhof S，Neyns B.Anti–CTLA–4 antibody–induced Guillain–Barre syndrome in a melanoma patient. Ann Oncol，2011，22（4）：991–993.
78. Stein MK，Summers BB，Wong CA，et al.Meningoencephalitis Following Ipilimumab Administration in Metastatic Melanoma.Am J Med Sci，2015，350（6）：512–513.
79. Williams TJ，Benavides DR，Patrice KA，et al.Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer.JAMA Neurol，2016，73（8）：928–933.
80. O'Kane GM，Lyons TG，Colleran GC，et al.Late–onset paraplegia after complete response to two cycles of ipilimumab for metastatic melanoma.Oncol Res Treat，2014，37（12）：757–760.
81. Wu Y，Lu S，Cheng Y，et al.Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC：CheckMate 078 randomized phase Ⅲ clinical trial.J Thorac

Oncol，2019，pii：S1556-0864（19）30020-30026.
82. Fang W，Yang Y，Ma Y，et al.Camrelizumab（SHR-1210）alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma：results from two single-arm，phase 1 trials.Lancet Oncol，2018，19（10）：1338-1350.
83. Palla AR，Kennedy D，Mosharraf H，et al.Autoimmune hemolytic anemia as a complication of nivolumab therapy.Case Rep Oncol，2016，9（3）：691-697.
84. Nair R，Gheith S，Nair SG.Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia.N Engl J Med，2016，374（11）：1096-1097.
85. Shiuan E，Beckermann KE，Ozgun A，et al.Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy.J Immunother cancer，2017，5：8.
86. Delyon J，Mateus C，Lambert T.Hemophilia A induced by ipilimumab.N Engl J Med，2011，365（18）：1747-1748.
87. Lu S，et al.Nivolumab（nivo）vs Docetaxel（doce）in Chinese Patients（pts）With Previously Treated Advanced（adv）Non-Small Cell Lung Cancer（NSCLC）：Results of CheckMate078.CSCO 2018.
88. Murakami N，Motwani S，Riella LV.Renal complications of immune checkpoint blockade.Curr Probl Cancer 2017，41（2）：100-110.
89. Wanchoo R，Karam S，Uppal NN，et al.Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors.Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors：A Narrative Review.Am J Nephrol，2017，45（2）：160-169.

90. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al.Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade.N Engl J Med, 2016, 375 (18): 1749-1755.
91. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al.Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis.JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5 (5): 513-524.
92. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al.Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy.J Immunother, 2016, 4: 50.
93. Villadolid J, Amin A.Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities.Transl Lung Cancer Res, 2015, 4 (5): 560-575.
94. Bricout M, Petre A, Amini-Adle M, et al.Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome Complicating Pembrolizumab Treatment for Metastatic Melanoma.J Immunother, 2017, 40 (2): 77-82.
95. Matsuo T, Yamasaki O.Vogt-Koyanagi-Harada disease-like posterior uveitis in the course of nivolumab (anti-PD-1 antibody), interposed by vemurafenib (BRAF inhibitor), for metastatic cutaneous malignant melanoma.Clin Case Rep, 2017, 5 (5): 694-700.
96. Kiratli H, Mocan MC, İrkeç M.In vivo Confocal Microscopy in Differentiating Ipilimumab-Induced Anterior Uveitis from Metastatic Uveal Melanoma.Case Rep Ophthalmol, 2016, 7 (3): 126-131.
97. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, et al.Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation—A Case Series and Review of the Literature.Ocul Immunol Inflamm, 2016, 24 (2): 140-146.
98. Cramer P, Bresalier RS.Gastrointestinal and hepatic complications of immune checkpoint inhibitors.Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19 (1): 3.

99. Chen JH，Pezhouh MK，Lauwers GY，et al.Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies.Am J Surg Pathol，2017，41（5）：643-654.
100. Marthey L，Mateus C，Mussini C，et al.Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease.J Crohns Colitis，2016，10（4）：395-401.
101. Wang LL，Patel G，Chiesa-Fuxench ZC，et al.Timing of onset of adverse cutaneous reactions associated with programmed cell death protein 1 inhibitor therapy.JAMA dermatol，2018，154（9）：1057-1061.
102. Santini FC，Rizvi H，Plodkowski AJ，et al.Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC.Cancer Immunol Res，2018，6（9）：1093-1099.
103. Borghaei H，Paz-Ares L，Horn L，et al.Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.N Engl J Med，2015，373（17）：1627-1639.
104. Danlos FX，Voisin AL，Dyevre V，et al.Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease.Eur J Cancer，2018，91：21-29.
105. Xu C，Chen YP，Du XJ.Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer：systematic review and network meta-analysis.BMJ，2018，363：k4226.
106. Robert C1，Thomas L，Bondarenko I，et al.Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.N Engl J Med.2011，364（26）：2517-2526.

107. Maio M，Grob JJ，Aamdal S，et al.Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial.J Clin Oncol，2015，33（10）：1191-1196.
108. Govindan R，Szczesna A，Ahn MJ，et al.Phase Ⅲ trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer.J Clin Oncol，2017，35（30）：3449-3457
109. Reck M，Luft A，Szczesna A，et al.Phase Ⅲ randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer.J Clin Oncol，2016，34（31）：3740-3748
110. Langer CJ，Gadgeel SM，Borghaei H，et al.KEYNOTE-021 investigators.Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced，non-squamous non-small-cell lung cancer：a randomised，phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study.Lancet Oncol，2016，17（11）：1497-1508.
111. Gandhi L，Rodríguez-Abreu D，et al.KEYNOTE-189 Investigators.Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer.N Engl J Med，2018，378（22）：2078-2092.
112. Socinski MA，Jotte RM，Cappuzzo F，et al.Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.N Engl J Med，2018，378（24）：2288-2301.
113. Krummel MF，Allison JP.CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells.N Engl J Med，1996，183（6）：2533-2540.
114. Boussiotis VA.Molecular and biochemical aspects of the pd-1 checkpoint pathway.N Engl J Med，2016，

375（18）：1767–1778.
115. Osorio JC，Ni A，Chaft JE，et al.Antibody–mediated thyroid dysfunction during T–cell checkpoint blockade in patients with non–small–cell lung cancer.Ann Oncol，2017，28（3）：583–589.
116. Harbour SN，Maynard CL，Zindl CL，et al.Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis.Proc Natl Acad Sci U S A，2015，112（22）：7061–7066.
117. Callahan MK，Yang A，Tandon S，et al.Evaluation of serum IL–17 levels during ipilimumab therapy：Correlation with colitis.J Clin Oncol，2011，29，no.15_suppl：2505–2505.
118. Iwama S，De Remigis A，Callahan MK，et al.Pituitary expression of CTLA–4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA–4 blocking antibody.Sc Transl Med，2014，6（230）：230ra245.
119. Khoja L，Day D，Wei–Wu Chen T，et al.Tumour–and class–specific patterns of immune–related adverse events of immune checkpoint inhibitors：a systematic review.Ann Oncol，2017，28（10）：2377–2385.
120. Xu JM，Zhang Y，Jia R，et al.Anti–PD–1 antibody sHR–1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma，gastric or esophagogastric junction cancer：an open–label，dose escalation and expansion study.Clin Cancer Res.2019，25（2）：515–523.
121. Mo H，Huang J，Xu J，et al.Safety，anti–tumour activity，and pharmacokinetics of fixed–dose SHR–1210，an anti–PD–1 antibody in advanced solid tumours：a dose–escalation，phase 1 study.Br J Cancer，2018，119（5）：538–545.
122. Huang J，Xu B，Mo H，et al.Safety，activity，and biomarkers of SHR–1210，an anti–PD–1

antibody，for patients with advanced esophageal carcinoma.Clin Cancer Res，2018，24（6）：1296–1304.

123. Lyon AR，Yousaf N，Battisti NML，et al.Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. Lancet Oncol，2018，19（9）：e447–e458.

124. Antonia SJ，Villegas A，Daniel D，et al.Durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ non–small–cell lung cancer.N Engl J Med，2017，377（20）：1919–1929.

125. Vansteenkiste J，Naidoo J，Faivre–Finn C，et al.PACIFIC subgroup analysis：Pneumonitis in stage Ⅲ，unresectable NSCLC patients treated with durvalumab versus placebo after chemoradiotherapy.WCLC 2018.MA05.02.

126. Eigentler TK，Hassel JC，Berking C，et al.Diagnosis，monitoring and management of immune–related adverse drug reactions of anti–PD–1 antibody therapy.Cancer Treat Rev，2016，45：7–18.

127. Shi Y，Su H，Song Y，et al.Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma（ORIENT–1）：a multicentre，single–arm，phase 2 trial.Lancet Haematol，2019，6（1）：e12–e19.

128. Si L，Zhang X，Shu Y，et al.KEYYNOTE–151：a phase 1b study for second–line pembrolizumab for Chinese patients with advanced or metastatic melanoma.Ann Oncol，2018，29（suppl_8）：viii442–viii466.

129. Wen X，Wang Y，Ding Y，et al.Safety of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with melanoma.Melanoma Res，2016，26（3）：284–289.

130. Hwang SJ，Carlos G，Wakade D，et al.Cutaneous adverse events（AEs）of anti-programmed cell death（PD）-1 therapy in patients with metastatic melanoma：A single-institution cohort.J Am Acad Dermatol，2016，74（3）：455-461.
131. Shi Y1，Su H2，Song Y，et al.Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma（ORIENT-1）：a multicentre，single-arm，phase 2 trial.Lancet Haematol，2019，6（1）：e12-e19.
132. Finlay WJJ，Coleman JE，Edwards JS，et al.Anti-PD1 'SHR-1210' aberrantly targets pro-angiogenic receptors and this polyspecificity can be ablated by paratope refinement.MAbs，2019，11（1）：26-44.
133. Xu R，Wang FH，Feng FJ，et al.Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody（JS001）in patients with refractory/metastatic nasopharyngeal carcinoma：Preliminary results of an open-label phase Ⅱ clinical study.ESMO 2018.1150P.
134. Deva S，Lee JS，Lin CC，et al.A phase Ⅰa/Ⅰb trial of tislelizumab，an anti-PD-1 antibody（ab），in patients（pts）with advanced solid tumors.Ann Oncol，2018，29（suppl_10）：x24-x38.