

基于聚类分析的免疫检查点抑制剂不良事件文献计量研究

宋捷, 曾钰, 赵青青, 李欣宇, 刘宇^{*} (重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400010)

摘要: 目的 对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)相关不良事件的研究文献进行计量分析, 寻找该领域的研究热点及重点, 为后续研究提供参考。方法 检索 PubMed、EMbase、CNKI、CBM、VIP 及万方数据库, 收集相关文献。采用 Endnote 软件对文献进行筛选; 采用 Bicom 软件提取数据并分析发表年份、杂志、文献类型等, 同时生成高频主题词的词篇矩阵; 采用 SPSS 软件对词篇矩阵进行聚类分析。结果 共纳入文献 2 333 篇。文献类型最多为论文, 语种为英语。发文量前 10 位的均为外文期刊, 其中发文量前 3 位的杂志分别为《The Lancet Oncology》《Immunotherapy》《Journal of Clinical Oncology》。共获得文献主题词 7 091 个, 经聚类分析, 高频主题词可聚为不良事件的具体表现、严重不良事件(肌炎及心肌炎)、常见不良事件(皮肤毒性、肝毒性和内分泌疾病)、不良事件的处理以及 ICIs 与其他治疗的联合应用等 9 个大类。结论 该领域自 2011 年起相关文献发表量快速上升, 发表杂志也多为高影响力因子期刊。当前的研究热点主要在不良事件的表现形式及发生率、严重不良事件以及常见不良事件的发生机制及其联系、激素在处理不良事件中的应用、ICIs 与化疗药物等联合应用时不良事件的发生规律以及 ICIs 不良事件相关患者的治疗有效性。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 不良事件; 聚类分析; 文献计量研究

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)13-1601-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.13.011

引用本文: 宋捷, 曾钰, 赵青青, 等. 基于聚类分析的免疫检查点抑制剂不良事件文献计量研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1601-1607.

Bibliometric Research of Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors Based on Cluster Analysis

SONG Jie, ZENG Yu, ZHAO Qingqing, LI Xinyu, LIU Yu^{*} (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the current hotspot of adverse events caused by immune checkpoint inhibitors(ICIs) for providing evidence on following research. **METHODS** Six data base were searched including PubMed, EMbase, CNKI, CBM, VIP and WanFang. Endnote was used to screen literatures. Bicom was used to extract data and analyze publication year, magazine, document type, etc., and the word matrix of high-frequency topic words were generated. SPSS was used to take clustering analysis. **RESULTS** Two thousand three hundred and thirty three literatures were included in analysis. The most literature type and language were article and English. The top 10 publications were foreign journals. The top 3 journal on literature number were *The Lancet Oncology*, *Immunotherapy* and *Journal of Clinical Oncology*. Seven thousand and ninety one subject terms were obtained. High frequency terms were categorized to 9 dimension including various types of adverse events, serious adverse events(myositis and myocarditis), common adverse events(dermatotoxicity, hepatotoxicity and endocrine diseases), management of adverse events and using ICIs in combination with other therapies. **CONCLUSION** The number of literatures on adverse events caused by immune checkpoint inhibitors were increased rapidly since 2011, and most of journals have high impact factor. Current studies focus on manifestations and incidence of adverse events, the mechanism and relationship in serious adverse events and common adverse events, application of hormones in the management of adverse events, the regularity of adverse events when ICIs and chemotherapeutics are used in combination, and the effectiveness of treatment for patients related to ICIs adverse events.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; adverse events; cluster analysis; bibliometric research

近年来, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)广泛应用于晚期恶性肿

瘤的治疗, 且明显改善了患者的预后。目前临床应用较多的 ICIs 作用靶点是程序性细胞死亡受体

基金项目: 重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0154)

作者简介: 宋捷, 男, 硕士, 药师 Tel: (023)89012694 E-mail: songjiejs@sina.com *通信作者: 刘宇, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (023)89012401 E-mail: cnliuyv@163.com

1(programmed cell death receptor 1, PD-1)及其配体 1(programmed cell death ligand1, PD-L1), 以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)^[1]。尽管 ICIs 具有重要的临床获益, 但仍可引起一系列独特的不良反应, 称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs), 包括皮肤、胃肠、肝脏、内分泌事件等^[2-3]。文献报道总体发生率约为 0.3%~1.3%^[4], 常见于治疗的前 6 个月^[5]。目前认为 irAEs 由免疫机制介导, 使用内固醇激素、TNF- α 拮抗剂、吗替麦考酚酯等药物可处理大多数 irAEs, 但部分 irAEs 可导致暴发性甚至是致命的不良反应^[6], 因此快速识别和早期干预非常重要。本研究运用系统聚类方法对 ICIs 不良事件相关文献进行计量分析, 获得目前该领域的研究热点及主要方向, 为后续工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索 PubMed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方(WanFang)数据库搜集 irAEs 的相关研究, 检索时限为建库至 2019 年 11 月。检索词包括免疫检查点、程序性细胞死亡、细胞毒性 T 淋巴细胞、不良反应、Programmed Cell Death 1、Cytotoxic T- Lymphocyte Antigen 4、PD-1、PD-L1、CTLA-4、adverse event、adverse drug reaction、side effect 等, 检索字段包括主题词、题目和摘要。

1.2 文献筛选及纳入

采用 Endnote X9 软件对文献查重, 通过阅览文题和摘要进行筛选, 纳入公开发表的 irAEs 所有相关文献, 排除未进行全文发表和无主题词的文献。

1.3 数据提取

对纳入的文献, 导入 Bicom 2.0 软件进行数据提取, 提取内容包括年份、文献类型、主题词、语言、期刊, 同时对高频主题词生成词篇矩阵, 即根据不同主题词是否出现在同一篇文献而形成的主题词-文献矩阵^[7]。

1.4 统计分析

对发表年份、文献类型、主题词、语言、期刊采用 Bicom 2.0 软件进行统计排名。剔除无意义主题词、合并同义主题词后, 将词频排名前 100

主题词形成的词篇矩阵导入 SPSS 25.0 软件, 采用系统聚类方法, 以 Ochiai 系数进行聚类分析并生成树状图。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得文献 5 637 篇, 经去重及筛选后, 最终纳入 2 333 篇文献。其中中文文献 299 篇, 外文文献 2 034 篇, 文献筛选流程见图 1。

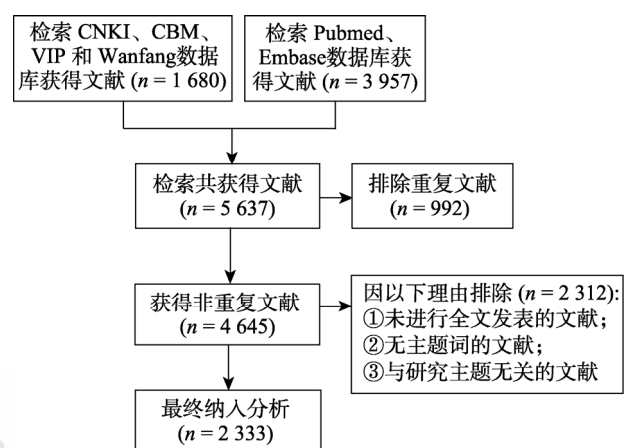


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature selection process

2.2 发表年份及文献类型

2003 年开始有相关文献发表, 总体呈上升趋势, 尤其 2011 年起发文量呈明显增长趋势。尽管 2019 年未完成全年统计, 但发文量已超过 2018 年总和(达 572 篇), 结果见图 2。

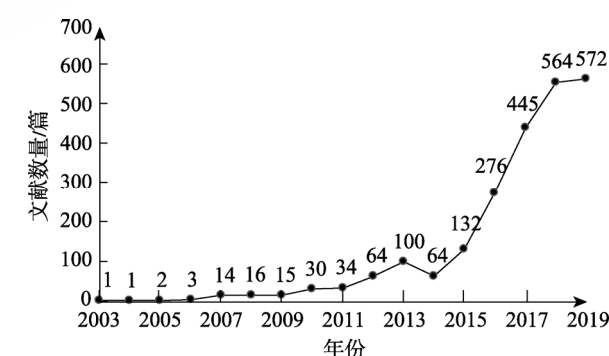


图 2 ICIs 不良事件文献年份趋势图

Fig. 2 Publication trends of literatures on adverse events of ICIs

分析 2011 年前的文献, 多为 CTLA-4 抑制剂相关的临床试验及 ICIs 相关综述。所有文献中, 以论文形式发表的文献最多, 其次为综述, 各文献类型数量及占比见表 1。

表 1 ICI 不良事件文献发表类型

Tab. 1 Literature type of literatures on adverse events of ICIs

文献类型	文献数量/篇	百分比/%
论文	1 293	55.42
综述	816	34.98
短文	72	3.09
致编辑信	49	2.10
会议论文	42	1.80
评论	33	1.41
快速调查	23	0.99
专题	5	0.21

2.3 发表语言及期刊来源

文献共涉及 13 种发表语言, 排名前 3 的语言为英语、中文和德语, 占比分别为 83.28%, 12.82%, 1.63%, 其他语言还包括日语、法语、波兰语、西班牙语等, 但占比均<1%。所有纳入文献发表涉及 823 种期刊, 其中中文期刊 171 种, 其余为外文期刊。发文量前 10 位的均为外文期刊, 发文量前 100 的期刊中有 8 种为中文期刊。发文量前 10 的中文及外文期刊均为癌症或免疫治疗相关期刊, 见表 2。

表 3 ICI 不良事件文献中的高频主题词

Tab. 3 High frequency terms in literatures on adverse events of ICIs

主题词	频次	累计/%	主题词	频次	累计/%	主题词	频次	累计/%
nivolumab	1 029	1.47	hepatitis	313	27.57	cancer radiotherapy	163	37.88
ipilimumab	969	2.86	monotherapy	295	27.99	myalgia	155	38.10
pembrolizumab	871	4.10	arthralgia	286	28.40	metastasis	154	38.32
diarrhea	763	5.19	ticilimumab	282	28.80	abdominal pain	152	38.54
rash	701	6.19	durvalumab	281	29.20	dermatitis	150	38.76
fatigue	700	7.19	anemia	274	29.59	drug dose escalation	150	38.97
programmed death 1 ligand	674	8.16	vomiting	249	29.95	cancer recurrence	149	39.18
male	669	9.11	dyspnea	240	30.29	coughing	143	39.39
overall survival	646	10.03	paclitaxel	235	30.63	thyroiditis	139	39.59
adult	646	10.96	interleukin	235	30.96	autoimmune disease	136	39.78
melanoma	614	11.83	carboplatin	233	31.30	uveitis	132	39.97
cancer chemotherapy	597	12.69	middle aged	227	31.62	drug megadose	129	40.15
female	588	13.53	skin toxicity	223	31.94	kidney carcinoma	129	40.34
cytotoxic T lymphocyte antigen 4	577	14.35	docetaxel	223	32.26	liver toxicity	128	40.52
colitis	576	15.18	hyperthyroidism	221	32.57	gemcitabine	127	40.70
pneumonia	563	15.98	dacarbazine	217	32.88	steroid	126	40.88
programmed death 1 receptor	541	16.75	treatment duration	217	33.19	hypertransaminasemia	121	41.06
aged	540	17.53	neutropenia	210	33.49	pemetrexed	120	41.23
pruritus	533	18.29	endocrine disease	207	33.79	temozolomide	117	41.39
non small cell lung cancer	523	19.03	avelumab	206	34.08	gene mutation	116	41.56
nausea	513	19.77	infusion related reaction	195	34.36	transitional cell carcinoma	115	41.72
survival rate	511	20.50	vittiligo	189	34.63	pancreatitis	115	41.89
progression free survival	491	21.20	headache	187	34.90	hypertension	107	42.04
drug withdrawal	471	21.87	adrenal insufficiency	186	35.16	brain metastasis	107	42.19
hypothyroidism	436	22.50	cisplatin	182	35.42	chill	106	42.35
atezolizumab	394	23.06	drug eruption	180	35.68	drug dose reduction	106	42.50
multiple cycle treatment	384	23.61	cancer growth	179	35.94	prostate cancer	104	42.65
decreased appetite	379	24.15	cancer prognosis	177	36.19	methylprednisolone	103	42.79
alanine aminotransferase	361	24.66	thrombocytopenia	177	36.44	triacylglycerol lipase	102	42.94
hypophysitis	353	25.17	corticosteroid	177	36.70	myocarditis	100	43.08
aspartate aminotransferase	352	25.67	prednisone	172	36.94	myositis	97	43.22
metastatic melanoma	350	26.17	drug fatality	166	37.18	nephritis	97	43.36
fever	335	26.65	constipation	165	37.42	hyponatremia	97	43.50
drug tolerability	327	27.12	asthenia	164	37.65			

2.4 文献主题词

剔除无意义主题词(如 Human)、合并同义主题词(如免疫治疗和 immunotherapy)后, 共获得 7 091 个文献主题词。所有主题词中, 出现频次≤10 的低频主题词共 6 158 个, 其词频次占总频次的比例为 20.61%。将频次前 100 位的主题词作为高频词纳入分析, 由于排名第 100 和第 101 的主题词频次相同, 故实际对 101 个主题词进行分析, 高频词频次占总频次的比例为 43.50%。见表 3。

表 2 ICI 不良事件文献发表量前 10 的期刊

Tab. 2 Top 10 journals published literatures on adverse events of ICIs

排名	外文期刊	中文期刊
1	<i>The Lancet Oncology</i>	中国肺癌杂志
2	<i>Immunotherapy</i>	现代肿瘤医学
3	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	中国肿瘤生物治疗杂志
4	<i>Clinical Cancer Research</i>	癌症进展
5	<i>European Journal of Cancer</i>	中国新药杂志
6	<i>Journal for Immuno Therapy of Cancer</i>	国际肿瘤学杂志
7	<i>Annals of Oncology</i>	中国肿瘤临床
8	<i>New England Journal of Medicine</i>	中国免疫学杂志
9	<i>Melanoma Research</i>	肿瘤综合治疗电子杂志
10	<i>Expert Opinion on Biological Therapy</i>	中华肿瘤杂志

2.5 主题词聚类分析

将高频主题词的词篇矩阵导入 SPSS 25.0 软件进行聚类分析获得树状图。图中纵轴为各主题词，横轴为主题词之间的距离，若 2 个词在越短的距离内聚到一起，说明两词之间的关系越密切，在当前距离上可以归为一类，并随着距离增加，各类可再继续合并。本研究结合专业知识分析总结当前研究的热点，将 101 个主题词聚为 9 类，见图 3。

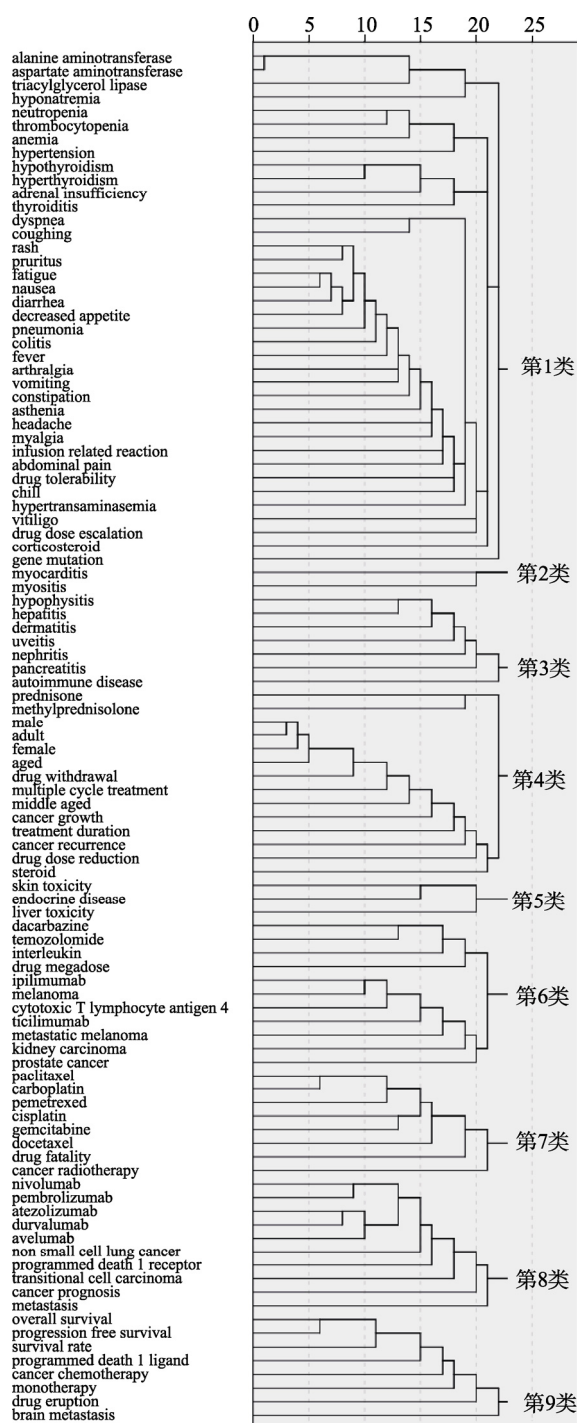


图 3 高频主题词聚类分析树状图

Fig. 3 Cluster analysis dendrogram of high frequency terms

3 讨论

3.1 相关文献发表特征

从 2003 年开始，有关文献发表总体呈上升趋势，尤其 2011 年起发文量大幅增长。所有文献中，以 Article 形式发表的文献最多。文献所涉及的发表语言以英语占绝对主导。发文量前 10 位的均为外文期刊，且为《The Lancet Oncology》、《Immunotherapy》《Journal of Clinical Oncology》等高影响因子期刊。以上特点与近年癌症免疫治疗的国际大背景密切相关，随着越来越多的 ICI 进入临床，irAEs 势必引发更多关注，无论是对 irAEs 的监测、预防、处置，还是对其发生机制的深入探讨都将是癌症免疫治疗未来的研究热点。

3.2 研究现状和发展趋势

当前相关研究主要集中在 9 个方面。分别涉及 irAEs 的表现形式及发生率、严重 irAEs(肌炎及心肌炎)以及常见 irAEs(皮肤毒性、肝毒性和内分泌疾病)的发生机制、类固醇激素在处理 irAEs 中的应用、ICIs 与化疗药物等联合应用时 irAEs 的发生规律等。

第 1 类包含 38 个主题词，研究内容为 irAEs 的具体表现，包括肝功能异常、甲状腺功能异常、血液系统异常、肾上腺功能异常、低钠血症、高血压、呼吸困难、咳嗽、皮疹、瘙痒、白癜风、疲乏、恶心、呕吐、腹泻、食欲下降、关节肌肉痛、便秘等。同时还显示 irAEs 表现为器官炎症反应，如甲状腺炎、肺炎、结肠炎。本类还含有“基因突变”。该主题词虽与其他主题词距离最远，但仍聚为一类，提示 irAEs 可能与易感者的基因突变具有相关性。CTLA-4 和 PD1/PD-L1 通路在 T 细胞活化的负性调节和维持机体免疫耐受中起关键作用，CTLA-4 基因功能性突变是宿主维持对病毒或胞内感染抵抗性的重要机制^[8]。有研究表明，CTLA-4 和 PD1/PD-L1 的基因多态性与多种自身免疫疾病相关^[9-10]。而 irAEs 与自身免疫性疾病有很多相似的临床表现，提示 CTLA-4 和 PD1/PD-L1 通路以及其他免疫调节途径的基因变异对 irAEs 的易感性有潜在的预测作用，不过尚需更多研究加以证实。

第 2 类仅含“心肌炎”和“肌炎”2 个主题词。ICIs 引起的心肌炎发生率为 0.06%~3.8%^[11]，往往由于临床症状多样而难以诊断^[12]，且该类事件具有高死亡率特点^[13]。相比于心肌炎，ICIs 相关的

肌炎同样具有发生率低而死亡率高的特点。有时心肌炎以肌炎(如肌球蛋白异常、横纹肌溶解)以及重症肌无力等为首发表现^[14]。目前 ICIs 相关心脏毒性的确切机制尚不清楚^[15]。基于小鼠模型的研究发现,PD-1 在 T 细胞介导的心肌炎模型中具有防止炎症和肌细胞损伤的作用^[16-17];小鼠 PD-1 的遗传缺失可触发由心肌肌钙蛋白 I 的自身抗体所引起的心肌病^[18-19];PD-L1 在人及鼠心肌细胞中均有表达,且在心肌损伤时表达增加,提示 PD-L1 表达上调可能是心肌损伤的一种保护性机制^[20]。此外,有研究发现心肌及肿瘤中的淋巴细胞均表达 T 细胞受体克隆,表明心脏和肿瘤可以共享由相同 T 细胞克隆所识别的抗原,从而导致自身免疫性淋巴细胞性心肌炎^[21]。本研究发现“心肌炎”与“肌炎”聚为一类,提示两者的发生可能具有相关性或机制具有联系性,这为后续研究提供了思路和借鉴。

第 3 类主题词包含下垂体炎、肝炎、皮炎、葡萄膜炎、肾炎和胰腺炎。有文献显示 ICIs 可引起多种炎症细胞因子水平升高^[22-24],而聚类分析将上述主题词聚为一类,提示该类 irAEs 可能具有相似的发生机制。

第 4 类主题词涉及类固醇激素、性别、年龄、药物减停、肿瘤复发等。基于目前对 irAEs 发生机制的认识,类固醇激素在处理 irAEs 时处于核心地位,受到多国指南推荐,但由于高质量的研究数据有限,指南共识主要基于专家组意见形成。本研究结果还显示,由于严重的 irAEs 而减停相关药物导致肿瘤复发或进展也是当前的研究热点,同时上述问题可能与性别、年龄具有相关性。

第 5 类包含皮肤毒性、肝毒性和内分泌疾病 3 个主题词。皮肤、胃肠道及肝脏、内分泌器官损害是最常见的 irAEs。1 项 meta 分析收集了 1996—2016 年的 21 项随机对照临床试验数据,共纳入 11 454 个病例,其中 6 528 例患者接受了 ICIs 治疗,在所有级别的 irAEs 中,发生率前 3 位的分别为皮疹(13.9%),AST 升高(6.5%),甲状腺功能减退(5.1%)^[25]。

ICIS 导致的皮肤毒性主要是由于 T 淋巴细胞介导的免疫功能亢进,但确切机制尚不十分清楚。有研究认为 CD4⁺或 CD8⁺的 T 细胞再激活后攻击表皮和真皮的异常抗原,导致与正常皮肤组织产生交叉反应而加速炎症进程,但特异性自身抗原

是否会使 T 淋巴细胞渗透并定位于皮肤,目前尚无相关证据^[26-28]。ICIs 相关的肝炎主要表现为转氨酶水平升高伴胆红素水平轻度升高,临床上通常无明显症状。病理检查结果证实 ICIs 相关的肝毒性以肝细胞损伤型为主,偶有胆汁淤积型肝损伤。ICIs 导致的内分泌疾病呈增加趋势^[29-30]。1 项来自澳大利亚的前瞻性研究纳入 177 例使用 ICIs 治疗的患者,其中 31 例患者(18%)出现内分泌疾病,包括 22 例甲状腺功能紊乱,11 例垂体炎,1 例自身免疫性糖尿病以及 5 例多发性内分泌疾病^[31]。值得注意的是,ICIs 诱导的糖尿病为 1 种特殊亚型,即所谓爆发性 1 型糖尿病,该型以严重的急性高血糖、患者短期出现酮症或酮症酸中毒,实验室检查发现低水平的 C 肽、糖化血红蛋白不升高以及 1 型糖尿病自身抗体阴性为特征^[32-34]。

聚类分析将皮肤毒性、肝毒性和内分泌疾病聚为一类,除三者同样具有高发生率的特点外,还提示三者的发生可能具有关联性。有研究出现内分泌不良事件的患者中 65%也发生了其他 irAEs,如结肠炎、肺炎、肝炎以及皮炎^[31],同样也提示在已存在内分泌疾病的患者中,可能更容易发生其他不良反应,如已有研究证实糖尿病患者发生心肌炎的比例更高^[35]。

需要指出的是,在第 1 类、第 3 类和第 5 类中均有皮肤、肝脏和内分泌相关主题词,但聚类分析结果中近似主题词在不同类中的表达方面不同。第 1 类结果主要提示 ICIs 使用中会出现相关的 irAEs,第 3 类结果主要提示包括皮肤、肝脏和内分泌在内的多个 irAEs 可能具有相同的发生机制,而第 5 类主要提示此 3 者的发生具有关联性。

第 6 类和第 7 类主要涉及 ICIs 与其他抗肿瘤药物或治疗方式的联合使用。第 6 类主题主要为伊匹单抗、曲美木单抗等 CTLA-4 抑制剂与达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素等药物联用治疗黑色素瘤、肾癌及前列腺癌相关研究。第 7 类涉及 ICIs 与紫杉醇、卡铂、培美曲塞、顺铂、吉西他滨等细胞毒化疗药物的联合,以及 ICIs 与放疗的联合。ICIs 与化疗、放疗、靶向药物等其他治疗方法的联合是当前 ICIs 研究的热点,但联合治疗同时也导致不良反应的风险增加^[36-37],应引起足够关注。

第 8 类和第 9 类主要为药物治疗相关研究。其中第 8 类主要关注纳武利尤单抗、阿特珠单抗等 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞癌、移行细胞

癌期间有关肿瘤转移、患者预后等问题。第 9 类主要关注 ICIs 单药治疗对比 ICIs 联合化疗对患者总生存、无进展生存等预后的影响。基于本研究限定为 irAEs 相关文献,故以上 2 类主题可以理解为在关注 irAEs 的前提下,进行药物临床使用有效性的研究。

4 结语

癌症免疫治疗是近年来恶性肿瘤治疗领域的重大突破。2013 年,癌症免疫治疗被《Science》评为年度十大科学突破之首;2018 年,美国科学家詹姆斯·艾利森(James P.Allison)和日本科学家本庶佑(Tasuku Honjo)因发现了抑制免疫负调节的癌症疗法而获得诺贝尔生理学或医学奖。伴随着纳武利尤单抗、帕博利珠单抗在中国的上市,2018 年被业界称为“中国肿瘤免疫治疗元年”。

但是,基于免疫系统的复杂性及高度调节特征,以及癌症本身的复杂性、可适应性及异质性,癌症免疫治疗仍然面临着诸多挑战,其中对 irAEs 的深入认识,尤其是“全面描述类固醇激素和免疫抑制剂对癌症免疫治疗以及自身免疫毒性的影响”是关键挑战之一。本研究通过系统聚类方法对 irAEs 文献进行计量分析,获得了当前 irAEs 相关研究的概况,较客观、全面地呈现了 irAEs 的研究重点及热点,为基础研究人员及临床医师深入探讨上述主题提供了参考。

REFERENCE

- [1] 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019 年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(5): 289-306.
- [2] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2375-2391.
- [3] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 559-574.
- [4] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9): 563-580.
- [5] BAROUDJIAN B, ARANGALAGE D, CUZZUBBO S, et al. Management of immune-related adverse events resulting from immune checkpoint blockade[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(3): 209-222.
- [6] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [7] CUI L, LIU W, YAN L, et al. Development of a text mining system based on the Co-occurrence of bibliographic items in literature databases[J]. New Technol Libr Inf Serv(现代图书情报技术), 2008(8): 70-75.
- [8] CHEN M, CHANG Y, TANG F, et al. Influence of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 polymorphisms on the outcomes of hepatitis B virus infection[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(2): 645-652.
- [9] WANG K, ZHU Q, LU Y J, et al. CTLA-4 +49 G/A polymorphism confers autoimmune disease risk: An updated meta-analysis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(4): 222-227.
- [10] MENG Q, GUO H, HOU S, et al. Lack of an association of PD-1 and its ligand genes with Behcet's disease in a Chinese Han population[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25345. Doi: 10.1371/journal.pone.0025345.
- [11] GUO X X, WANG H P, ZHOU J X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for cardiac adverse reactions related to immune checkpoint inhibitor[J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2019, 22(10): 627-632.
- [12] WANG A, LIU Y, LIU J W. Interpretation of expert consensus on toxicity management related to SITC immunocheckpoint inhibitors-part of cardiac toxicity[J]. Chin J Med(中国医刊), 2019, 54(8): 836-839.
- [13] KONG S N, YU Z C, ZHANG Q, et al. Management strategies of tumor immune checkpoint inhibitors-related cardiac adverse reactions[J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2019, 35(12): 1514-1517, 1523.
- [14] SUZUKI S, ISHIKAWA N, KONOEDA F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan[J]. Neurology, 2017, 89(11): 1127-1134.
- [15] DONG S, HU S, OU W L, et al. Cardiotoxicity and mechanisms of immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Res Prev Treat(肿瘤防治研究), 2018, 45(11): 858-863.
- [16] CHENG F, LOSCALZO J. Autoimmune cardiotoxicity of cancer immunotherapy[J]. Trends Immunol, 2017, 38(2): 77-78.
- [17] TARRIO M L, GRABIE N, BU D X, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis[J]. J Immunol, 2012, 188(10): 4876-4884.
- [18] NISHIMURA H, OKAZAKI T, TANAKA Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. Science, 2001, 291(5502): 319-322.
- [19] OKAZAKI T, TANAKA Y, NISHIO R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice[J]. Nat Med, 2003, 9(12): 1477-1483.
- [20] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [21] VARRICCHI G, GALDIERO M R, TOCCHETTI C G. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: Cardio-oncology meets immunology[J]. Circulation, 2017, 136(21): 1989-1992.
- [22] TARHINI A A, ZAHOOOR H, LIN Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of

- melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015(3): 39. Doi: 10.1186/s40425-015-0081-1
- [23] HARBOUR S N, MAYNARD C L, ZINDL C L, et al. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(22): 7061-7066.
- [24] MATSUO N, AZUMA K, HATTORI S, et al. Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(5): 1170-1179.
- [25] DE VELASCO G, JE Y, BOSSÉ D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 312-318.
- [26] BELUM V R, BENHURI B, POSTOW M A, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60(1): 12-25.
- [27] GAO J, HE Q, SUBUDHI S, et al. Review of immune-related adverse events in prostate cancer patients treated with ipilimumab: MD Anderson experience[J]. *Oncogene*, 2015, 34(43): 5411-5417.
- [28] SIBAUD V, MEYER N, LAMANT L, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(4): 254-263.
- [29] WRIGHT J J, SALEM J E, JOHNSON D B, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): e150-e151.
- [30] DE FILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3): 145-156.
- [31] SCOTT E S, LONG G V, GUMINSKI A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(2): 173-180.
- [32] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016(60): 190-209.
- [33] HUGHES J, VUDATTU N, SZNOL M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): e55-e57.
- [34] ISHIKAWA K, SHONO-SAITO T, YAMATE T, et al. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma: Analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms[J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(2): 184-185.
- [35] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [36] DING Y L, ZHOU H H, ZHOU Y J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy as a first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *Chin J Pharmacoevidemiol(药物流行病学杂志)*, 2019, 28(8): 498-506, 556.
- [37] AHN M J, SUN J M, LEE S H, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(4): 465-469.

收稿日期: 2020-07-16

(本文责编: 李艳芳)