·综 述·

免疫检查点抑制剂相关性肺炎在非小细胞肺癌中的风险因素及预测因子

张钧然，钱莹莹*，谷　伟*
［南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）呼吸科，江苏南京 210006］

摘要：免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）是恶性肿瘤治疗领域的革命性进展。ICI 一方面可以增强机体抗肿瘤免疫力，另一方面也会诱导免疫反应的过度激活，损伤正常组织，引发免疫相关不良事件。在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）免疫治疗中，ICI 相关性肺炎（checkpoint inhibitor-related pneumonitis，CIP）是一种发病率相对较低、死亡率较高的免疫相关不良反应，发生率为 7% ～ 13%。随着 ICI 在 NSCLC 中的应用增多，识别 CIP 的高危因素和潜在机制是预防和监测不良反应的关键。该文主要对 CIP 的发生机制、危险因素及预测因子等相关研究进展作一综述，以期提高临床对该病的认知，为患者的安全管理提供参考。

关键词：免疫检查点抑制剂；非小细胞肺癌；免疫检查点抑制剂相关性肺炎；风险因素；预测因子
中图分类号：R979.1 ＋ 9；R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）03-0281-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.014

Risk factors and predictors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer

ZHANG Junran, QIAN Yingying*, GU Wei*
(*Department of Respiratory, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized the field of cancer treatment. ICI can enhance the antitumor effect, however, it can also induce excessive activation of the immune response, leading to normal tissue damage and trigger immune-related adverse events. In the immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC), ICI-related pneumonia (CIP) is rare but has extremely high mortality, it occurs from 7% to 13%. Moreover, with the increased use of ICI in NSCLC, identifying high-risk factors and underlying mechanisms for CIP are key points in preventing and monitoring adverse events. This article reviewed the research progress in the pathogenesis, risk factors, and predictive factors of CIP, in order to improve clinical understanding of the disease and provide reference for patient safety management.

Key words: immune checkpoint inhibitor; non-small-cell lung cancer; immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis; risk factor; predictor

目前，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）已在非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）的治疗中被广泛应用，大量证据表明免疫治疗可提高 NSCLC 患者的生存率。随着 ICI 在 NSCLC 中的应用增多，其不良反应成为临床医生关注的热点。免疫检查点抑制剂相关性肺炎（checkpoint inhibitor-related pneumonitis，CIP）是一种死亡率较高的免疫相关不良事件（immune-related adverse event，irAE），占程序性细胞死亡蛋白（programmed cell death protein，PD）-1 抑制剂和 PD 配体（programmed cell death protein ligand，PD-L）1 抑制剂相关死亡的 35%[1]。与其他恶性肿瘤患者相比，NSCLC 患者更易发生 CIP。一项回顾性研究显示，

收稿日期：2022-08-29
作者简介：张钧然，硕士研究生，研究方向：肺癌的免疫治疗。
通信作者：谷伟，主任医师，科主任，硕士生导师，研究方向：肺癌治疗。
钱莹莹，主治医师，研究方向：肺癌的生物靶向治疗及免疫治疗。

NSCLC 患者的 CIP 发生率为 14.6% ～ 19.0%[2]。但在真实世界中接受 PD-1 抑制剂单药治疗的 NSCLC 患者 CIP 发生率远高于临床研究及相关报道[3]。CIP 的发病时间范围很广（治疗后 13 d 至 19.2 个月），大多数在治疗开始后 6 个月内发生，而严重 CIP 往往发生在治疗开始后的 100 ～ 200 d[3—4]。对于不同组织学类型的肺癌，鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma，SCC）患者 CIP 发病时间早于其他类型肺癌患者。一项随机开放的Ⅲ期临床研究结果显示，接受纳武单抗（nivolumab）治疗的晚期鳞状和非鳞状 NSCLC 患者 CIP 的中位发病时间分别为 15.1 周和 31.1 周[5]。CIP 临床症状包括呼吸困难、咳嗽、发热和胸痛等。疑似 CIP 时，胸部 CT 是首选诊断方法。大多数 CIP 为轻至中度，应用糖皮质激素后病情可得到缓解，但重度 CIP 可导致呼吸衰竭（respiratory failure），甚至危及患者生命[1]，因此目前迫切需要提高临床对 CIP 的认知，加强对 CIP 预测因子的探索。

1 CIP 的发生机制

CIP 的发生机制目前尚不完全清楚，普遍认为与 ICI 引起的机体免疫失调有关。首先，CIP 的发生可能与肿瘤和正常组织中表达的交叉抗原的 T 细胞活性增加有关。既往研究显示，CIP 患者支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中的淋巴细胞增多，其中 $CD4^+$ T 细胞占优势，且 BALF 中的中央记忆 T 细胞数量增加，而调节性 T 细胞中细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen，CTLA）-4 和 PD-1 的表达减少；而对疑似 CIP 患者的肺组织进行分析发现，$CD8^+$ T 细胞局部浸润增多[6]。以上表明 CIP 患者肺部的促免疫反应细胞亚群被激活，而免疫抑制作用减弱。

其次，在接受 ICI 治疗前患者已存在的自身抗体可能是诱发 CIP 的原因之一。抗甲状腺过氧化物酶、抗核抗体、抗甲状腺球蛋白及抗类风湿因子抗体均与 irAE 的发展独立相关[7]，但 CIP 相关的特异性抗体仍在探索中。Tahir 等[8] 发现，在发生 CIP 的 NSCLC 患者中，其 CD74 抗体中位数是治疗前的 1.34 倍，提示 CD74 抗体可能在 CIP 的发生中有一定作用。

再次，炎症细胞因子水平的升高也与 CIP 的发生有关。研究显示，与未发生 CIP 时相比，NSCLC 患者发生 CIP 后白介素（interleukin，IL）-6、IL-10、中性粒细胞 - 淋巴细胞比值（neutrophil-lymphocyte ratio，NLR）、血小板与淋巴细胞比值（platelet-lymphocyte ratio，PLR）和乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）水平显著升高[9]。病例报道显示，NSCLC 患者在应用阿替利珠单抗（atezolizumab）后出现 CIP，且 C 反应蛋白和 IL-6 水平较基线期升高[10]。在 CIP 发生时，免疫微环境可能通过刺激相关炎症因子水平上调，进而激活相关免疫信号及炎症通路。

最后，近期研究表明，B 细胞、自然杀伤（natural killer，NK）细胞和树突状细胞也可能参与 CIP 的发展；PD-1/PD-L1 抑制剂介导的 NK 细胞活化，可产生促炎细胞因子，促进炎症反应，进而加重正常肺组织的损伤[11]。

2 CIP 的危险因素

2.1 既往已存在的肺部疾病

既往已存在的肺部疾病可能是发生 CIP 的危险因素，包括肺部感染、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、哮喘（asthma）、间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD）、肺纤维化、气胸（pneumothorax）及胸腔积液等。原因可能是由于肺部基础疾病降低肺组织对外源性刺激和损伤的耐受性，使之更易出现药物相关的毒性反应。Atchley 等[4] 对 315 例接受 ICI 治疗的肺癌患者进行综合分析，发现合并 ILD［比值比（odds ratio，OR）＝ 15.7，95% 置信区间（confidence interval，CI）：2.52 ～ 98.20）］、COPD（OR ＝ 3.13，95%CI：1.24 ～ 7.88）和肺部纤维化（OR ＝ 7.06，95%CI：2.76 ～ 18.0）的患者 CIP 发生风险增加。另有一项回顾性研究显示，肿瘤侵袭中央气道与 NSCLC 患者早发性 CIP 密切相关（OR ＝ 8.2，95%CI：1.98 ～ 34.0，P ＝ 0.003 7）[12]。此外，发生 CIP 的 NSCLC 患者基线期第 1 秒呼气容积占预计值百分低于未发生 CIP 者（95%CI：−38.6 ～ 4.7）[13]。

Kanai 等[14]对 216 例接受纳武单抗治疗的 NSCLC 患者进行回顾分析，发现合并 ILD 的患者 CIP 发生率显著高于未合并 ILD 者（31% *vs* 12%，P = 0.014）。但合并 ILD 者的总体反应率、疾病控制率和无进展生存期显著优于无 ILD 者[15]。由于许多评估 ICI 疗效和安全性的临床研究都排除基线期合并 ILD 的患者，故目前 ICI 在 ILD 患者中的安全性尚未得到充分研究。对于肺功能差或既往有肺部疾病的患者，接受 ICI 治疗时应密切观察是否发生 CIP。

2.2 治疗相关因素

Khunger 等[16]的 meta 分析结果显示，与接受 PD-L1 抑制剂治疗的患者相比，接受 PD-1 抑制剂治疗的患者 CIP 发生率显著增高（3.6% *vs* 1.3%，P = 0.001）；同时，PD-1 抑制剂也与 3、4 级肺炎较高的发病率相关（1.1% *vs* 0.4%，P = 0.02）。推测可能原因为 PD-1 抑制剂能同时影响 PD-L1 和 PD-L2 通路，而 PD-L2 与抑制肿瘤免疫反应密切相关，并与 PD-L1 抑制剂的耐药性相关[17]。另一项Ⅲ期临床研究结果显示，接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者 CIP 发生率高于接受 CTLA-4 抑制剂治疗的患者，但相关原因尚不清楚[18]。

两种 ICI 联合用药会增加 CIP 的发生风险。一项Ⅲ期临床研究中，接受度伐利尤单抗（durvalumab）联合 CTLA-4 抑制剂治疗的 NSCLC 患者 CIP 发生率均高于单用度伐利尤单抗治疗者[19]。应用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗 CTLA-4 抑制剂的 NSCLC 患者 CIP 发生率为 7.09%，明显高于单用 PD-1/PD-L1 抑制剂或 CTLA-4 抑制剂者[20]。

此外，ICI 与其他药物联用的 CIP 发生率亦高于单药治疗。在 KEYNOTE-189 研究中，接受帕博利珠单抗（pembrolizumab）联合培美曲塞（pemetrexed）及铂类药物治疗的非鳞状 NSCLC 患者 CIP 发生率为 4.4%（18/405），显著高于安慰剂组的 2.7%（1/405）[21]。TATTON 研究中，接受奥希替尼（osimertinib）单药治疗的患者 CIP 发生率为 2.9%，而接受奥希替尼联合度伐利尤单抗治疗者 CIP 发生率为 38%[20,22]，推测可能与不同治疗方法导致的肺毒性叠加有关。由 Oshima 等[23]进行的一项研究显示，应用表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）联合纳武单抗的 NSCLC 患者 CIP 发生率显著高于 EGFR-TKI 单药治疗。然而也有学者认为，PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗导致 CIP 的风险低于单独应用免疫抑制剂。一项纳入 19 624 例患者的 meta 分析结果显示，ICI 联合化疗导致 CIP 的风险低于单一 ICI 治疗（RR = 0.60，95%CI：0.38 ～ 0.95）[24]。Chen 等[25]的研究亦获得类似结论，分析相关原因，当化疗药物与 ICI 联用时，化疗药物可能作为免疫抑制剂改变肺实质的免疫环境，从而降低 CIP 的发生风险；另一方面，糖皮质激素作为化疗方案的组成药物能通过抑制免疫系统，对部分肺部疾病发挥治疗作用，同时还可辅助发挥抗肿瘤作用。目前 ICI 与其他药物联用导致 CIP 发生风险增加的机制尚不清楚，仍需更多研究评估联合用药方案的安全性及相关风险因素。

放射治疗被广泛应用于早期至晚期 NSCLC 的治疗。研究显示，既往有胸部放疗史的患者 CIP 发生率高于未接受胸部放疗者（6.0% *vs* 2.6%）[26—27]。一项纳入 188 例 NSCLC 患者的回顾性研究显示，与姑息性放疗相比，接受根治性放疗的患者更易发生 CIP（89% *vs* 11%，P = 0.051）[28]。虽然有回顾性研究显示，免疫治疗同步放疗（1 个月内接受两种治疗）与免疫治疗序贯放疗导致 CIP 的风险相当，且放疗参数（时间、疗程和放疗剂量等）与 CIP 发生无关[29]。但仍需更多研究明确同步治疗是否会增加肺损伤风险。目前 CIP 和放射性肺炎（radiation pneumonitis）的鉴别诊断标准尚不明确[30]，对于曾接受过放疗或既往发生放射性肺炎的患者，临床医生应更加谨慎地考虑发生 CIP 的可能性。

2.3 其他危险因素

CIP 的其他危险风险因素还包括性别、肿瘤组织学类型、自身免疫性疾病、PD-1 高表达、年龄、吸烟史及抗生素的使用等。Suresh 等[31]纳入 205 例 NSCLC 患者进行回顾性分析，发现男性 CIP 的发生

率高于女性，SCC 患者 CIP 的发生风险高于其他组织学类型肺癌患者，而死亡率则较低（$P < 0.05$）。近期，Atchley 等[4] 发现阻塞性肺炎可能会增加 CIP 的发生风险。大多数 SCC 是中央型肺癌，阻塞性肺炎发生风险高，这可能导致 CIP 发生风险随之增高。现有证据表明，合并有自身免疫性疾病［类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）及血管炎（vasculitis）等］的肿瘤患者 irAE 发生风险较高[32]，然而既往有自身免疫性疾病的患者通常被排除在相关研究外，故合并有自身免疫性疾病患者的 CIP 发生率尚未深入了解。PD-L1 高表达也与 CIP 的发生风险增加有关，且与患者更长的无进展生存期和总生存期相关[1]。这可能与 PD-L1 表达增加与 T 细胞活化增加有关，异常激活的免疫系统可能会对正常肺组织造成损害。此外，研究显示，年龄＜ 60 岁、有吸烟史者发生 CIP 的风险更高[33]。

3 CIP 的预测因子

虽然已有大量细胞因子被发现与 CIP 发生相关，但 CIP 的预测因子尚未明确，现有报道主要集中在生物标记物、细胞因子 / 趋化因子及自身抗体[1,34]，大多与 CIP 发生机制有关。

Chu 等[35] 纳入 300 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者进行回顾性分析，发现 CIP 患者基线外周血嗜酸性粒细胞绝对计数（absolute eosinophil count，AEC）高于未发生 CIP 者（$P = 0.013$）。基线外周血 AEC 预测 CIP 的最佳阈值为 0.125×10^9/L。Lin 等[9] 的回顾性研究显示，ICI 治疗期间，IL-6、IL-10、中性粒细胞、NLR、血小板、PLR 和 LDH 水平升高，以及绝对淋巴细胞计数和白蛋白水平降低与 CIP 的发生相关，或能作为 CIP 早期诊断的生物标志物。一项病例报道显示，在 ICI 治疗后的放疗期间，IL-1、IL-1 受体拮抗剂、IL-2 和趋化因子 CXC 配体 2 等水平升高，提示上述细胞因子可能与放疗联合 ICI 治疗引起的 CIP 相关[36]。目前发现的潜在预测因子大多与炎症反应相关，急性炎症反应的易感性可能是 ICI 治疗增加 CIP 发生风险的作用机制，同时 T 细胞的过度活化刺激细胞因子释放，进而导致过度免疫反应，最终促进 CIP 的发生[9]。

肿瘤基因组学、微生物组学及放射学特征等新发现的预测因子目前尚在研究中。Hoefsmit 等[37] 发现表面活性蛋白 C、自身免疫调节因子、端粒酶逆转录酶及黏蛋白 5B 等免疫相关基因或能用于评估 CIP 预后。新近研究表明，非编码 RNA 可能参与 irAE 的调节。Marschner 等[38] 观察到缺乏微 RNA-146a 的小鼠发生严重 irAE 的风险更高。也有学者认为，肠道微生物群对免疫的调节可能与免疫治疗的毒性有关[39]。据报道，肠道微生物移植可治疗 CTLA-4 导致的免疫性结肠炎[40]，但以上均需更多研究进一步验证。

4 CIP 的预后

CIP 是一种死亡率较高的 irAE，占 PD-1/PD-L1 抑制剂相关死亡的 35%[1]。目前尚未见关于 CIP 患者最佳治疗方案的前瞻性研究，现有治疗方案主要包括中断 ICI 治疗、给予糖皮质激素和免疫抑制药物，如静脉注射免疫球蛋白、英夫利昔单抗（infliximab）、环磷酰胺（cyclophosphamide）和霉酚酸酯（mycophenolate mofetil）。超过 85% 的 CIP 患者可以通过停药和免疫抑制治疗缓解病情或治愈[31]。尽管研究表明轻度 CIP 的发生与 ICI 治疗更好的预后有关[4]，但严重 CIP 不仅会导致 ICI 治疗中断，甚至导致死亡。总之，CIP 对 NSCLC 患者 ICI 治疗效果和预后的影响仍存争议。

5 小结与展望

随着 ICI 在各种恶性肿瘤治疗中的应用逐渐增加，CIP 的发生率亦可能增加，由于严格的纳入标准，临床研究与真实世界之间的 CIP 发病率存在差异，CIP 发病率被低估，且具有致命风险的 CIP 发生率可能高于临床研究报道。故进一步研究 CIP 的风险因素以预测 CIP 的发生十分必要。

目前预测 CIP 发生的生物标志物大多与发生机制有关，而其预测准确性及敏感性暂不明确；CIP 的发展与肿瘤反应或预后之间的关系仍存争议。现有研究结果大多来自回顾性研究，不可避免地受到各

种因素影响，尚需前瞻性、大样本研究进一步评估。目前应进一步对 CIP 发生机制开展深入研究，明确危险因素，并筛选生物标记物以预测 ICI 的发生及评估严重程度，实现 CIP 的早发现、早诊断，提供更全面的 CIP 管理。

参考文献：

[1] 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.

[2] 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[J]. Lung Cancer, 2018, 125: 212-217.

[3] Suzuki Y, Karayama M, Uto T, *et al*. Assessment of immune-related interstitial lung disease in patients with NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective study[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(8): 1317-1327.

[4] Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: real-world incidence, risk factors, and management practices across six health care centers in North Carolina[J]. Chest, 2021, 160(2): 731-742.

[5] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al*. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.

[6] Suresh K, Naidoo J, Zhong Q, *et al*. The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4305-4315.

[7] Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, *et al*. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2019, 5(3): 376-383.

[8] Tahir SA, Gao J, Miura Y, *et al*. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(44): 22246-22251.

[9] Lin X, Deng H, Yang Y, *et al*. Peripheral blood biomarkers for early diagnosis, severity, and prognosis of checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 698832.

[10] Naqash AR, Yang LV, Sanderlin EJ, *et al*. Interleukin-6 as one of the potential mediators of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint blockade: evidence from a case report[J]. Acta Oncol, 2018, 57(5): 705-708.

[11] Cui P, Liu Z, Wang G, *et al*. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: a case-control study[J]. Cancer Med, 2018, 7(8): 4115-4120.

[12] Moda M, Saito H, Kato T, *et al*. Tumor invasion in the central airway is a risk factor for early-onset checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(12): 3576-3584.

[13] Reuss JE, Brigham E, Psoter KJ, *et al*. Pretreatment lung function and checkpoint inhibitor pneumonitis in NSCLC[J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 2(10): 100220.

[14] Kanai O, Kim YH, Demura Y, *et al*. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(7): 847-855.

[15] Zhang M, Fan Y, Nie L, *et al*. Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and preexisting interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2022, 161(6): 1675-1686.

[16] 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[J]. Chest, 2017, 152(2): 271-281.

[17] Tanegashima T, Togashi Y, Azuma K, *et al*. Immune suppression by PD-L2 against spontaneous and treatment-related antitumor immunity[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15): 4808-4819.

[18] Robert C, Schachter J, Long GV, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med., 2015, 372(26): 2521-2532.

[19] Su Q, Zhu EC, Wu JB, *et al*. Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 108.

[20] Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, *et al*. Durvalumab With or without tremelimumab *vs* standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2020, 6(5): 661-674.

[21] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092.

[22] Ahn MJ, Cho BC, Ou X, *et al*. Osimertinib plus durvalumab in patients with *EGFR*-mutated, advanced NSCLC: a phase 1b, open-label, multicenter trial[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(5): 718-723.

[23] Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, *et al*. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2018, 4(8): 1112-1115.

[24] Long YX, Sun Y, Liu RZ, *et al*. Immune-related pneumonitis was decreased by addition of chemotherapy with PD-1/L1 inhibitors: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials(RCTs)[J]. Curr Oncol, 2022, 29(1): 267-282.

[25] Chen X, Zhang Z, Hou X, *et al*. Immune-related pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a network meta-analysis[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001170.

[26] Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, *et al*. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1[J]. Oncologist, 2016, 21(5): 643-650.

[27] Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, *et al*. Correlation of radiation pneumonitis history before nivolumab with onset of interstitial lung disease and progression-free survival of patients with pre-treated advanced non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(9): 5199-5205.

[28] Myers CJ, Lu B. Decreased survival after combining thoracic irradiation and an anti-PD-1 antibody correlated with increased T-cell infiltration into cardiac and lung tissues[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(5): 1129-1136.

[29] Von Reibnitz D, Chaft JE, Wu AJ, *et al*. Safety of combining thoracic radiation therapy with concurrent versus sequential immune checkpoint inhibition[J]. Adv Radiat Oncol, 2018, 3(3): 391-398.

[30] Cousin F, Desir C, Mustapha SB, *et al*. Incidence, risk factors, and CT characteristics of radiation recall pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitor in lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2021, 157: 47-55.

[31] 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]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1930-1939.

[32] Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, *et al*. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy[J]. Ann Oncol, 2020, 31(6): 724-744.

[33] Asada M, Mikami T, Niimura T, *et al*. The risk factors associated with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. Oncology, 2021, 99(4): 256-259.

[34] Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A, *et al*. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors[J]. Oncotarget, 2017, 8(69): 114268-114280.

[35] Chu X, Zhao J, Zhou J, *et al*. Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Lung Cancer, 2020, 150: 76-82.

[36] Lim SY, Lee JH, Gide TN, *et al*. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1557-1563.

[37] Hoefsmit EP, Rozeman EA, Haanen J, *et al*. Susceptible loci associated with autoimmune disease as potential biomarkers for checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events[J]. ESMO Open, 2019, 4(4): e000472.

[38] Marschner D, Falk M, Javorniczky NR, *et al*. MicroRNA-146a regulates immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors[J]. JCI Insight, 2020, 5(6): e132334.

[39] Jin Y, Dong H, Xia L, *et al*. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1378-1389.

[40] Yoshino K, Nakayama T, Ito A, *et al*. Severe colitis after PD-1 blockade with nivolumab in advanced melanoma patients: potential role of Th1-dominant immune response in immune-related adverse events: two case reports[J]. Bio Med Central Cancer, 2019, 19(1): 1019.

（编辑：王 佳）