·综述·

免疫检查点抑制剂引起肠炎研究进展

王雨婷,吕欣鸽,潘　晨,武　一,崔向丽*
(首都医科大学附属北京友谊医院药剂科,北京 100050)

[摘要]　免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)是肿瘤免疫治疗的核心,但易诱发免疫相关不良反应(immune-related adverse events,irAEs),其中 ICIs 相关肠炎是胃肠道最常见且重要的 irAEs,占致命性 irAEs 的 37%,严重影响患者治疗与预后。其发生率具有药物差异:细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4,CTLA-4)抑制剂单药发生率为 7.7% ~15%,程序性死亡受体 1/配体 1(programmed cell death 1/programmed death-ligand 1,PD-1/PD-L1)抑制剂单药仅为 1% ~2%,联合治疗升至 13.9% ~40%;发生时间上,CTLA-4 抑制剂更早(1 ~3 个月),PD-1/PD-L1 抑制剂较晚(3 ~6 个月)。风险因素包括高剂量 ICIs、联合治疗、既往炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)史、肠道菌群失调、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)使用及遗传多态性。临床表现以腹泻为核心,可致肠穿孔等并发症;诊断需结合多种手段,生物标志物如粪便钙卫蛋白具有重要意义;治疗依分级进行,生物制剂可改善难治病例,多数患者发生肠炎后预后更优。

[关键词]　免疫检查点抑制剂;肠炎;免疫相关不良事件;免疫治疗
[中图分类号] R96　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)18 - 1939 - 05

Progress in study on enteritis caused by immune checkpoint inhibitors

WANG Yu-ting, LÜ Xin-ge, PAN Chen, WU Yi, CUI Xiang-li*
(*Department of Pharmacy*, *Beijing Friendship Hospital*, *Capital Medical University*, *Beijing* 100050, *China*)

[**Abstract**]　Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are the core of tumour immunotherapy, but they are prone to induce immune-associated adverse events (irAEs). ICIs-associated enterocolitis is the most common and important irAE in the gastrointestinal tract, accounting for 37% of the fatal irAEs, which seriously affects the treatment and prognosis of patients. The incidence varies by drug: 7.7% ~15% for cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) inhibitors, 1% ~2% for programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors single therapy, rising to 13.9% ~40% for combination therapy. The time of onset is earlier for CTLA-4 inhibitors (1 ~3 months) and later for PD-1/PD-L1 inhibitors (3 ~6 months). Risk factors include high-dose ICIs, combination therapy, previous history of IBD, intestinal dysbiosis, NSAIDs use, and genetic polymorphisms. Clinical manifestations are centered on diarrhiea, which can lead to complications such as intestinal perforation. The diagnosis is multifactorial, with biomarkers such as fecal calproteatin being important. The treatment is graded, with biologics improving difficult-to-treat cases, and the majority of patients with enterocolitis have a better prognosis.

[**Key words**]　immune checkpoint inhibitors; enterocolitis; immune-related adverse events; immunotherapy

---

[基金项目]　国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82504778);北京慢性病防治与健康教育研究会 2024 年药学专项科研课题资助项目(MBZX0082024001)

[作者简介]　王雨婷,女,硕士研究生,研究方向:免疫检查点抑制剂相关肠炎风险研究。E-mail:2225977836@qq.com。
[通讯作者]　*崔向丽,女,博士,主任药师,研究方向:器官移植药学。E-mail:cui10@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.18.005

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)是当前肿瘤免疫治疗的核心手段,其通过特异性阻断免疫检查点通路,解除肿瘤对免疫系统的抑制,恢复效应 T 细胞的抗肿瘤活性。目前临床常用的 ICIs 主要靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4,CTLA-4)与程序性死亡受体 1/配体 1(programmed cell death 1/programmed death-ligand 1,PD-1/PD-L1)[1]。然而,ICIs 在激活抗肿瘤免疫的同时,也会打破机体对自身抗原的免疫耐受,诱发免疫相关不良反应(immune-related adverse events,irAEs)。其中,ICIs 相关肠炎是胃肠道系统最常见的 irAEs 之一,不同类型 ICIs 引起肠炎风险不同,严重时可进展为中毒性巨结肠、肠穿孔等致命性并发症,不仅可导致 ICIs 治疗中断或永久停用,还可显著增加患者住院率及死亡风险,直接影响肿瘤治疗依从性与患者预后[2]。据统计,ICIs 相关肠炎在 ICIs 相关致命性 irAEs 中占比高达 37%,其中 CTLA-4 抑制剂诱导的结肠炎是主要致死原因[1]。本文围绕 ICIs 肠炎的流行病学特征、风险因素、临床表现与诊断、临床管理策略、发病机制进行综述,旨在为临床医师提供全面的诊疗参考,优化风险防控与治疗决策。

1 流行病学与风险因素

ICIs 相关肠炎的发生率存在显著的药物类型差异。在单药治疗中,CTLA-4 抑制剂诱发肠炎的风险远高于 PD-1/PD-L1 抑制剂:CTLA-4 抑制剂单药治疗结肠炎发生率可达 10% ~15%,3 级及以上发生率为 6% ~8%,而 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗结肠炎发生率普遍维持在 1% ~2%,严重病例占比不足 1%[3]。联合治疗是 ICIs 相关肠炎发生率升高的重要诱因。CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用时,结肠炎发生率可升至 13.9% ~40%[1],同时还会增加肠炎的严重程度,其 3 ~4 级腹泻及结肠炎发生率达 9% ~17%,是单药治疗的 3 ~5 倍[4]。ICIs 剂量也是影响 ICIs 相关肠炎风险的药物因素。CTLA-4 抑制剂的剂量升高与肠炎风险呈正相关。Ascierto 等[5]的Ⅲ期临床试验显示,伊匹木单抗 10 $mg\cdot kg^{-1}$剂量组 3 ~4 级结肠炎发生率(5%)显著高于 3 $mg\cdot kg^{-1}$剂量组(2%)。

ICIs 相关肠炎的发生时间存在药物特异性差异,中位发生时间为首次给药后 2 ~4 个月。其中,CTLA-4 抑制剂诱发的肠炎出现更早,中位时间为首次给药后 1 ~3 个月,且多在治疗前 3 个周期内发生;PD-1/PD-L1 抑制剂诱发的肠炎出现较晚,中位时间为 3 ~6 个月,甚至可在治疗结束后数月发生。肿瘤类型中黑色素瘤发生风险最高,肾细胞癌、非小细胞肺癌次之[6]。

对 455 例接受 ICIs 治疗的晚期黑色素瘤患者及大型药物警戒数据库(VigiBase)的评估中发现,老年患者住院时死亡率更高、住院时间更长,但结肠炎在年轻患者中更为常见[7]。既往自身免疫性疾病史是 ICIs 相关肠炎的重要风险因子,尤其是炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)。Sbeih 等[8]对 102 例接受 ICIs 治疗的 IBD 患者进行分析,发现其 3 级及以上 ICIs 相关肠炎发生率达 20%,显著高于无 IBD 病史患者,且更易出现肠穿孔、中毒性巨结肠等并发症。肠道菌群失调同样与 ICIs 相关肠炎风险密切相关,使用具有厌氧活性的抗生素会破坏肠道菌群多样性,使 ICIs 相关肠炎发生率升高,且患者生存预后更差[2]。非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)的使用会增加伊匹木单抗诱导结肠炎的风险(31% *vs* 5%),可能与破坏肠黏膜屏障、增加黏膜渗透性有关[1]。

遗传标志物中,HLA-DQB1 * 03:01、HLA-Ⅰ类分子纯合性与 ICIs 相关肠炎风险升高相关,可用于高危人群筛查[9];*CTLA-4* 基因多态性 GG 等位基因则与风险降低相关。肠道菌群标志物方面,基线肠道菌群多样性降低、厚壁菌属/拟杆菌属比例升高、双歧杆菌丰度降低,可作为 ICIs 相关肠炎的预测指标[2];此外,抗生素使用后肠道菌群紊乱,厌氧菌减少,也可提示风险升高[10]。循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,ctDNA)可用于指导 ICIs 重启决策,irAEs 发生后 8 ~12 周内 ctDNA 持续阳性的患者,疾病进展风险较高,更可能从重启治疗中获益[11]。Masataka Yokode 等发现抗整合素 αvβ6 自身抗体可作为 ICIs 诱发结肠炎的潜在生物标志物。

ICIs 相关肠炎的发生与患者总生存期(overall survival,OS)存在一定关联,多数研究显示发生 ICIs 相关肠炎的患者预后更优。Wang 等[12]对 ICIs 治疗患者的回顾性分析发现,腹泻是改善 OS 的独立预测因子,发生腹泻的患者中位 OS 显著长于无腹泻者。重启 ICIs 的治疗同样与 OS 获益相关,Watson 等[13]的研究显示,ICIs 重启组中位 OS(56.3 个月)显著高于永久停药组(31.5 个月);Maloney 等[14]发现,黑色素瘤患者在 ICIs 相关肠炎缓解后恢复纳武利尤单抗治疗,其死亡风险较停药组降低 68%。然

而,部分研究未观察到显著关联,重启治疗的 OS 获益需结合患者个体情况综合判断[15]。

2 发病机制

ICIs 相关肠炎的发病机制核心是免疫稳态失衡与肠道微环境紊乱。调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)功能受损是 ICIs 诱导肠炎的关键环节。CTLA-4 在 Tregs 表面高表达,CTLA-4 抑制剂通过阻断 CTLA-4 与 B7 的结合,不仅激活效应 T 细胞,还会破坏 Tregs 的免疫抑制功能,导致 Tregs 对效应 T 细胞的调控减弱;同时,CTLA-4 抑制剂还可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)作用消耗 Tregs,进一步加剧免疫失衡。PD-1/PD-L1 抑制剂则通过下调 Tregs 表面 FoxP3 的表达,抑制 Tregs 分化,降低其分泌抗炎因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的能力,导致肠道免疫耐受丧失。效应 T 细胞活化与细胞因子风暴是肠道炎症的直接诱因。CTLA-4 抑制剂激活的 $CD4^+$ Th1/Th17 细胞可分泌干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等促炎因子,其中 IL-17 通过诱导肠上皮细胞分泌 C-X-C 基序趋化因子配体 8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),募集中性粒细胞并抑制其凋亡,加重肠道黏膜损伤;PD-1/PD-L1 抑制剂激活的 $CD8^+$ T 细胞可直接识别肠道上皮细胞的自身抗原,通过释放穿孔素、颗粒酶 B 诱导上皮细胞凋亡,同时分泌肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)加剧炎症反应[16]。此外,Th1 细胞分泌的 IFN-γ 可诱导肠道上皮细胞表达 PD-L1,形成负反馈调节,但 ICIs 阻断 PD-1/PD-L1 通路后,该反馈失效,导致炎症持续放大[15]。

肠道菌群组成与代谢产物失衡在 ICIs 相关肠炎中发挥重要作用。健康人群肠道内拟杆菌属、双歧杆菌等益生菌可通过促进 Tregs 分化、分泌 IL-10 抑制肠道炎症;而 ICIs 相关肠炎患者肠道菌群多样性降低,拟杆菌属、双歧杆菌丰度减少,厚壁菌属丰度升高,这种失衡会削弱肠道黏膜的免疫耐受能力[2]。Coutzac 等发现,伊匹木单抗相关肠炎患者肠道内厚壁菌属丰度显著高于无肠炎患者,而拟杆菌属丰度较低,且厚壁菌属可通过抑制 Tregs 分化促进炎症。肠道菌群代谢产物缺乏进一步加剧肠道屏障破坏。短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs,如丁酸盐)是肠道菌群的主要代谢产物,可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome-proliferator-activated receptor-γ,PPAR-γ)增强肠道上皮细胞紧密连接功能,维持肠道屏障完整性;ICIs 相关肠炎患者肠道内 SCFAs 浓度降低,导致肠道上皮通透性增加,内毒素入血诱发炎症[2]。此外,吲哚-3-甲醛作为色氨酸代谢产物,可抑制炎症因子(如 IL-6、TNF-α)的产生,其缺乏会导致肠道屏障破坏与炎症放大[17]。

3 临床表现与诊断

3.1 临床表现 ICIs 相关肠炎的主要临床表现为腹泻,同时常伴随腹痛、黏液血便、发热,部分患者可出现恶心、呕吐、体重下降等非特异性症状[18]。ICIs 相关肠炎的严重程度分级主要参考美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准 5.0 版(CTCAE v5.0),若未及时干预,可进展为多种致命性并发症,包括肠缺血、肠坏死、消化道大出血、中毒性巨结肠及结肠穿孔[2]。其中,中毒性巨结肠多表现为结肠扩张(直径 > 6 cm)、高热、心动过速,若未紧急手术干预,死亡率可达 30% 以上[4]。在真实世界中,ICIs 引起的肠炎各级均有发生,3 级及以上较严重的肠炎虽相对少见,但在临床中需高度关注。

3.2 诊断与鉴别诊断 ICIs 相关肠炎的诊断需结合用药史、临床表现、实验室检查、影像学及内镜与病理活检结果,同时排除其他病因。实验室检查中,粪便病原学检查可排除感染性腹泻;血液学检查常显示白细胞升高、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)升高,部分患者可出现低白蛋白血症、电解质紊乱[3]。粪便生物标志物对诊断具有重要参考价值,粪便钙卫蛋白(cutoff 值 > 150 $\mu g \cdot g^{-1}$)对内镜下炎症的检出敏感度达 68%,粪便乳铁蛋白检测对组织学炎症的敏感度可达 90%,可用于鉴别炎症性与非炎症性腹泻。

内镜检查是 ICIs 相关肠炎诊断的“金标准”,典型内镜表现包括黏膜红斑、血管纹理消失、糜烂、溃疡,病变可呈弥漫性或节段性分布,范围常累及左侧结肠或全部结肠[19];即使内镜下黏膜外观正常,仍需常规活检以排除早期炎症。影像学检查中,腹部 CT 是评估 ICIs 相关肠炎及并发症的重要手段,其典型表现为肠系膜血管充血、肠壁增厚、结肠囊性扩张,阳性预测值较高[1];此外,CT 还可及时识别

肠穿孔、中毒性巨结肠等并发症,为治疗决策提供依据。

组织病理学检查可进一步明确诊断:急性炎症表现为固有层中性粒细胞浸润、隐窝炎、隐窝脓肿及上皮内细胞凋亡增加;慢性炎症表现为单核细胞浸润、隐窝变形、Paneth 细胞化生及基底浆细胞增多。不同类型 ICIs 诱导的肠炎存在病理差异,CTLA-4 抑制剂相关肠炎以 $CD4^+$ T 细胞浸润为主,PD-1 抑制剂相关肠炎则以 $CD8^+$ T 细胞浸润为主,且前者肠黏膜 TNF-α 浓度更高[1]。ICIs 相关肠炎需与炎症性肠病、感染性肠炎、肿瘤肠道转移等疾病鉴别。与 IBD 相比,ICIs 相关肠炎起病更快、腹泻更频繁,且与 ICIs 用药时序密切相关;感染性肠炎可通过粪便病原学检查鉴别;肿瘤转移可通过内镜活检及影像学排除[20]。

4 临床管理

4.1 分级评估与治疗 根据中国临床肿瘤学会指南,G1 级肠炎治疗以对症支持为主,G2 ~ G4 级肠炎治疗需暂停 ICIs,给予糖皮质激素,必要时考虑联合生物制剂(见表 1),G4 级肠炎需永久停用 ICIs。

表 1 免疫检查点抑制剂引起肠炎分级和药物治疗推荐

不良反应分级	描述	药物治疗推荐	重启 ICIs 时机
G1(轻度毒性)	无症状;只需临床或诊断性观察(1 级腹泻≤4 次·d^{-1})	一般可继续或暂停 ICIs 治疗;必要时口服补液、使用止泻药物对症处理	症状稳定后直接继续
G2(中度毒性)	腹痛;粪便黏液或带血(2 级腹泻频率 4 ~ 6 次·d^{-1})	暂停 ICIs 治疗;补液、使用止泻药物对症处理;无须等待结肠镜检查即可开始激素治疗;口服泼尼松 1 mg·kg^{-1}·d^{-1},4 ~ 6 周;如 48 ~ 72 h 激素治疗无改善或加重:增加剂量至 2 mg·kg^{-1}·d^{-1};根据肠镜检查结果考虑加用英夫利西单抗或维多珠单抗(使用单抗时,糖皮质激素使用时间可缩短);如果降低至 G1,糖皮质激素减量已完成,肠镜检查和组织学检查炎症明显消退(也可检查粪钙卫蛋白),可考虑重启 ICIs	激素减量完成,肠镜或粪钙卫蛋白提示炎症消退后
G3(重度毒性)	剧烈腹痛;排便习惯改变;需要药物干预治疗;腹膜刺激征(3 级腹泻频率≥7 次·d^{-1})	暂停 ICIs 治疗;补液、使用止泻药物对症处理;静脉甲泼尼龙 2 mg·kg^{-1}·d^{-1};无须等待结肠镜检查即可开始激素治疗;如 48 h 激素治疗无改善或加重,在继续应用激素的同时考虑尽早加用英夫利西单抗或维多珠单抗(使用单抗时,糖皮质激素使用时间可缩短)	缓解后谨慎评估
G4(危及生命的毒性)	症状危及生命;需要紧急干预治疗	永久停用 ICIs 治疗	禁止重启

4.2 生物制剂治疗方案 美国国立综合癌症网络与欧洲肿瘤内科学会指南均推荐 G3 ~ G4 级肠炎经大剂量糖皮质激素治疗无效时使用生物制剂,欧洲肿瘤内科学会还强调评估患者整体状况;国内暂未形成广泛全面指南,但专家共识认可中重度肠炎激素无效时使用。

英夫利昔单抗(infliximab,IFX)是 TNF-α 拮抗剂,为激素耐药 ICIs 相关肠炎的一线生物制剂,尤其适用于 G3 ~ G4 级肠炎。其起始剂量建议为 5 ~ 10 mg·kg^{-1},按第 0、2、6 周方案静脉给药,总体临床有效率达 81%[21]。对于内镜下存在深大溃疡、病变范围广的高危患者,建议完成标准诱导方案,3 次给药,以降低复发风险[22];若 3 次给药后症状无改善,需考虑转换其他治疗方案。研究显示,英夫利昔单抗不仅可快速缓解症状,还能缩短糖皮质激素使用时间,且不影响 ICIs 的抗肿瘤疗效,重启 ICIs 治疗时联合英夫利昔单抗可使严重肠炎复发率从 34.4% 降至 20.8%[23]。

维得利珠单抗(vedolizumab,VDZ)是 α4β7 整合素拮抗剂,通过阻止 T 细胞向肠黏膜迁移发挥肠道特异性抗炎作用,适用于激素或英夫利昔单抗无效的难治性 ICIs 相关肠炎。其推荐剂量为 300 mg,按第 0、2、6 周方案给药,临床缓解率达 85%,中位缓解时间 56 d,且内镜与组织学缓解率分别达 54%、29%[22]。与英夫利昔单抗相比,维得利珠单抗的优势在于肠道特异性高,不增加全身感染风险,且对胃肠道肿瘤患者的抗肿瘤免疫影响更小;Sbeih 等[24]的多中心研究显示,维得利珠单抗治疗组肠炎复发率(2.9%)显著低于英夫利昔单抗组(30%),且住院时间更短。

4.3 其他治疗策略 粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation,FMT)是难治性 ICIs 相关肠炎的潜在治疗手段。Wang 等[25]报道 2 例英夫利昔单抗与维得利珠单抗无效的患者,经 FMT 治疗后临床症状

完全缓解,内镜下溃疡消退,其机制与 FMT 恢复肠道菌群多样性、增加双歧杆菌等益生菌丰度、调节 Tregs 功能有关。JAK 抑制剂(如托法替尼)可用于生物制剂无效者,个案报道显示其可缓解 PD-1 抑制剂诱导的复发性结肠炎,且不影响抗肿瘤疗效[26]。此外,噬菌体疗法通过调节肠道菌群,清除抗生素耐药菌株,也为 ICIs 相关肠炎的预防与治疗提供了新思路。

5 结语

ICIs 相关肠炎具有药物特异性,CTLA-4 抑制剂风险高于 PD-1/PD-L1 抑制剂且起效早,联合治疗加剧病情。临床需多维度评估识别高危者,诊断整合生物标志物与内镜,治疗分级施策,重启 ICIs 需平衡获益与风险。未来需深化生物标志物应用、优化个体化方案。

[参 考 文 献]

[1] ZHENG Y, LI L, PANG Z. Advances in Research on Immune Checkpoint Inhibitors and Related Colitis[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2020, 25(1): 25 – 34.

[2] MENG X, SUN X, LIU H. Advances in the study of immune checkpoint inhibitors-related colitis[J]. *J Pract Med*, 2024, 40(9): 1314 – 1319.

[3] ZHANG X, WANG X. Progress in diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2022, 49(2): 99 – 103.

[4] WANG W, ZHANG M, CHEN B. Research progress of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis[J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2021, 5(3): 237 – 241.

[5] WANG L, WANG L, ZHOU N, *et al*. Research progress of immune checkpoint inhibitors-induced colitis[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2019, 38(3): 135 – 140.

[6] ZHANG Q, LI SJ. Research Progress on Immune-Related Colitis in Traditional Chinese and Western Medicine[J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2024, 40(3): 186 – 190.

[7] SHAH KP, SONG HC, YE F, *et al*. Demographic factors associated with toxicity in patients treated with anti-programmed cell death-1 therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(7): 851 – 855.

[8] SBEIH HA, ALI FS, ALSAADI D, *et al*. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 142.

[9] WÖLFFER M, BATTKE F, SCHULZE M, *et al*. Biomarkers associated with immune-related adverse events under checkpoint inhibitors in metastatic melanoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(2): 302.

[10] ABU-SBEIH H, HERRERA LN, TANG TL, *et al*. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 242.

[11] WARBURTON L, REID A, AMANUEL B, *et al*. Detectable ctDNA at the time of treatment cessation of ipilimumab and nivolumab for toxicity predicts disease progression in advanced melanoma patients[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1280730.

[12] WANG YH, 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]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 37.

[13] WATSON AS, GOUTAM S, STUKALIN I, *et al*. Association of immune-related adverse events, hospitalization, and therapy resumption with survival among patients with metastatic melanoma receiving single-agent or combination immunotherapy[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2245596.

[14] MALONEY AK, GIOBBIE-HURDER A, KATUKOTA N, *et al*. Nivolumab maintenance improves overall survival of patients with advanced melanoma who experience severe immune-related adverse events on nivolumab plus ipilimumab[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e009061.

[15] ZHAO J, CHEN J. Considerations on rechallenging immunotherapy after immune checkpoint inhibitors-induced diarrhea and colitis[J]. *Pract Pharm Clin Rem*, 2025, 28(4): 304 – 309.

[16] LUOMA AM, SUO SB, WILLIAMS HL, *et al*. Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2020, 182(3): 655 – 671. e22.

[17] RENGA G, NUNZI E, PARIANO M, *et al*. Optimizing therapeutic outcomes of immune checkpoint blockade by a microbial tryptophan metabolite[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e003725.

[18] WANG WX, LIU AR, ZHANG XL. Advances in diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-related enterocolitis[J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(2): 229 – 233.

[19] BURLA J, BLUEMEL S, BIEDERMANN L, *et al*. Retrospective analysis of treatment and complications of immune checkpoint inhibitor-associated colitis: histological ulcerations as potential predictor for a steroid-refractory disease course[J]. *Inflamm Intest Dis*, 2020, 5(3): 109 – 116.

[20] BELLAGUARDA E, HANAUER S. Checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2): 202 – 210.

[21] IBRAHEIM H, BAILLIE S, SAMAAN MA, *et al*. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of anti-inflammatory therapy in immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(9): 1432 – 1452.

[22] LIU L, DONG W, WANG B, *et al*. Research progress of biologics for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2023, 7(4): 355 – 359.

[23] BADRAN YR, ZOU FW, DURBIN SM, *et al*. Concurrent immune checkpoint inhibition and selective immunosuppressive therapy in patients with immune-related enterocolitis[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e007195.

[24] SBEIH HA, ALI FS, WANG XM, *et al*. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 93.

[25] WANG YH, WIESNOSKI DH, HELMINK BA, *et al*. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804 – 1808.

[26] 齐宜广, 王慧, 胡长平. 溃疡性结肠炎靶向治疗药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2026, 35(15): 1612 – 1619.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 10 – 30