

非小细胞肺癌免疫相关性肺炎研究进展

王天鸣¹, 张良², 程颖²

Progress of Research on Immune-related Pneumonia in Non-small Cell Lung Cancer

WANG Tianming¹, ZHANG Liang², CHENG Ying²

1. School of Traditional Chinese Medicine, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130000, China; 2. Department of Thoracic Medical Oncology, Jilin Provincial Cancer Hospital, Changchun 130000, China

Corresponding Author: CHENG Ying, E-mail: chengying@cscsco.org.cn

Abstract: In recent years, immunotherapy has made a breakthrough in the field of non-small cell lung cancer, reshaping the pattern of lung cancer treatment. However, with the wide application of immunotherapy in clinical practice, immune-related adverse events have attracted increasing attention. Immune pneumonia, as one of the immune-related toxic side effects of greatest concern, affects the treatment process and curative effect and can be a threat to life in serious cases. Given that immune pneumonia has a complicated pathogenesis and diverse clinical manifestations, strengthening the understanding of immune pneumonia is urgently needed. The treatment of immune pneumonia is limited, and additional therapeutic medicines are still awaiting exploration. Therefore, this paper summarizes the progress of the research on immune pneumonia in the treatment of non-small cell lung cancer.

Key words: Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Interstitial pneumonia; Research progress

Funding: Science and Technology Department of Jilin Province Project (No. 20220203150SF)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 近年来, 免疫治疗在非小细胞肺癌领域取得突破性进展, 重塑了肺癌治疗格局, 但是随着免疫治疗在临床的广泛应用, 其产生的免疫相关性不良事件越来越受到重视, 其中免疫性肺炎作为最受关注的不良反应之一, 影响疾病治疗进程和疗效, 严重者甚至危及生命。免疫性肺炎发病机制复杂、临床表现多样化, 亟需加强对免疫性肺炎的认知能力。免疫性肺炎的治疗手段有限, 更多的治疗药物正在探索中。因此, 本文对非小细胞肺癌免疫性肺炎的研究进展进行综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 间质性肺炎; 研究进展

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

近年来以程序性死亡受体1 (PD-1) 或程序性死亡配体1 (PD-L1) 抑制剂为代表的免疫治疗在非小细胞肺癌 (NSCLC) 领域取得重大突破, 极大的改善了肺癌患者的生存状态。随着众多免疫药物相继获批上市并纳入医保, 免疫治疗在临床广泛应用, 其产生的免疫相关性不良事件 (immune-

related adverse events, irAEs) 也越来越受到重视。irAE可以累及全身各个器官, 如皮肤、肝脏、肺部、心脏、胃肠等^[1-2], 其中肺癌患者免疫性肺炎的不良反应引起格外关注, 发生免疫性肺炎后将影响患者的治疗进程, 常导致药物治疗中断进而影响疗效, 严重者甚至危及生命。目前, 临床对免疫性肺炎的认知仍有待提高, 如何规范、合理、有效诊治仍需进一步探索, 因此, 本文对肺癌免疫治疗相关性肺炎的诊治进展进行综述。

1 免疫相关性肺炎概述

1.1 发病情况

NSCLC免疫性肺炎的发病情况是临床医生的关注要点, 荟萃分析结果显示^[3-4]肺癌患者免疫性肺炎总体发生率和重症发生率均要高于其他恶性肿瘤, 免疫单药治疗NSCLC时免疫性肺炎的发生

收稿日期: 2023-02-02; 修回日期: 2023-05-22

基金项目: 吉林省科技厅项目 (20220203150SF)

作者单位: 1. 130000 长春, 长春中医药大学中医学部; 2. 130000 长春, 吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科

通信作者: 程颖 (1962-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事肺癌的内科治疗和研究, E-mail: chengying@cscsco.org.cn, ORCID: 0000-0001-9908-597X

作者简介: 王天鸣 (1993-), 男, 博士在读, 住院医师, 主要从事肺癌中西医结合治疗的研究, ORCID: 000-0002-6052-4397

率为3.1%~4.1%，其中重症肺炎的发生率为1.4%，致死性肺炎的发生率为0.2%~0.5%，免疫性肺炎是免疫治疗相关死亡的独立危险因素。免疫性肺炎的发病时间从使用后数小时至24个月不等，中位发生时间为2~3个月，说明免疫相关性肺炎的发病时间跨度较大^[5]。不同的免疫检查点抑制剂引起间质性肺炎的发生率存在差异，一项荟萃分析结果^[6]显示PD-1抑制剂治疗导致免疫相关性肺炎的发生率高于PD-L1抑制剂，且重症发生率更高，这可能与PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂诱发间质性肺炎的机制有所不同相关。

1.2 发病机制

免疫治疗引起间质性肺炎的潜在机制可能是多种因素综合作用的结果，免疫性肺炎的可能潜在机制^[7]包括免疫治疗破坏免疫耐受，促进自身免疫的进展；肿瘤释放宿主抗原，发生抗原交叉呈递，引起自身免疫反应。此外，PD-1/PD-L1阻断后自身抗体升高也会引起正常组织病变，以及活化T细胞分泌的促炎细胞因子促进炎症细胞浸润等机制引起免疫失调导致肺炎的发生和发展。PD-1和PD-L1抑制剂诱发间质性肺炎的机制并不完全相同，PD-L1抑制剂不影响PD-L2与其受体PD-1的结合，排斥性导向分子b (RGMb) 是PD-L2的重要配体之一，PD-1抑制剂可促进PD-L2与RGMb结合，导致肺驻留T细胞扩增，破坏肺部的免疫耐受，诱导肺炎，这可能是导致PD-1抑制剂肺癌的发生率高于PD-L1抑制剂的潜在机制^[8]。

1.3 危险因素

识别免疫相关性肺炎的高危人群有助于指导临床用药策略，免疫相关性肺炎可能的潜在危险因素主要包括患者个人因素、肿瘤疾病特征以及不同的免疫联合治疗策略。有研究显示高龄（年龄 ≥ 70 岁）、PS评分 ≥ 2 分、吸烟人群以及有肺部基础病史如慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、间质性肺病等人群与免疫性肺炎的发生有关^[9-10]。此外，肿瘤生长特征和病理类型可能也是影响免疫性肺炎发生的因素，有研究显示肿瘤侵犯中央气道的NSCLC患者与更早的肺炎发生相关，鳞癌比腺癌的患者发生免疫性肺炎的风险更高^[11]。

免疫联合治疗是目前临床研究重要的探索方向，但与免疫单药治疗相比，联合治疗可能会增加免疫性肺炎的风险。免疫治疗与TKI类靶向药物联合应用时，其引起间质性肺炎的发生应格外引起重视。一项I b期临床研究给予度伐利尤单抗联合奥希替尼治疗晚期NSCLC，间质性肺炎的发

生率高达35%，显著高于两药单独使用时的发生率，由于间质性肺炎发生率过高导致该研究提前终止^[12-13]。免疫联合放疗是否会增加间质性肺炎的发生也是临床关注的重点，在PACIFIC研究中同步放化疗后序贯免疫治疗，3级以上免疫相关性肺炎的发生率为4.4%^[14]；KEYNOTE-799研究给予帕博利珠单抗同步放化疗治疗局晚期NSCLC，两个队列中3~4级肺炎的发生率分别为8.0%和6.9%^[15]；另一项NICOLAS研究纳武利尤单抗联合同步放化疗治疗NSCLC患者 ≥ 3 级肺炎的发生率高达11.7%，放疗联合免疫治疗可能在一定程度上增加肺炎的发生率^[16]。目前免疫联合同步放化疗的几项III期研究正在进行中，需要进一步关注免疫联合放疗治疗间质性肺炎的发生情况。

2 免疫治疗相关性肺炎的诊断

2.1 临床特征

充分了解患者的临床特征有助于免疫性肺炎的早期发现，给予及时的诊断和治疗来改善患者的预后状态。免疫性肺炎的临床症状通常没有特异性，可能与肺癌的临床表现相似，当患者接受免疫治疗后出现新发的呼吸道症状或原有的症状加重时，都要警惕免疫相关性肺炎的发生^[17]。免疫性肺炎主要的临床表现有咳嗽、呼吸困难、胸痛、伴或不伴有发热，尤其是活动后的呼吸困难应引起重视；体征常出现呼吸频率增快、口唇发绀、肺部可闻及湿性啰音或Velcro啰音等；怀疑肺炎时应及时行影像学检查进行进一步评估^[18]。

2.2 影像学表现

影像学检查尤其胸部CT是诊断免疫性肺炎的重要手段。免疫性肺炎征象形式多样，可表现为磨玻璃影、支气管血管束周围浸润、实变影等，上述影像学表现可单独或同时出现。目前基于间质性肺炎的分类，免疫相关性肺炎的影像学改变可表现为急性呼吸窘迫综合征或急性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、普通型间质性肺炎、过敏性肺炎、非特异性间质性肺炎及未分类的特殊类型^[19-21]。其中隐源性机化性肺炎最常见，几乎所有类型均出现磨玻璃样改变。值得注意的是，这些影像学改变与免疫相关性肺炎的NCI-CTCAE分级相关，其中急性呼吸窘迫综合征或急性间质性肺炎评分最高，对于患者的治疗及预后评估有一定的临床意义。此外，免疫性肺炎影像学表现需要与肺部感染、肿瘤疾病进展、放射性肺炎以及肺栓塞、心力衰竭等疾病相鉴别。

2.3 病理学特征

病理学诊断不是免疫性肺炎的常规检查,有助于与某些肺炎进行鉴别诊断,进行病理学检查前需要进行风险获益评估。目前免疫治疗所致肺炎的病理研究较少,免疫性肺炎通常没有特征性的病理学表现,其病理可表现为机化性肺炎、以淋巴细胞为主的间质性肺炎、嗜酸性粒细胞肺炎、结节病样表现、弥漫性肺泡损伤等^[22]。大多数免疫性肺炎的标本来自经支气管肺活检,支气管肺泡灌洗液细胞分类主要为淋巴细胞,肺部感染的细胞分类则主要是中性粒细胞,因此,可将其作为鉴别此病与肺部感染的依据。但目前的研究样本量较小,未来需要更大样本量的研究进一步探索免疫性肺炎的病理学特征。

2.4 生物标志物探索

关于预测和诊断免疫性肺炎的生物标志物仍在探索中,有研究报道显示潜在的标志物可能有细胞生物标志物(如白细胞和相对淋巴细胞^[23])、自身抗体(p53、BRCA2、HUG、TRIM21和NY-ESO-1^[24])、细胞因子/趋化因子(IL-6和CRP^[25])等,但目前的研究都是回顾性研究,缺少更加有效的生物标志物,未来需要建立前瞻性队列研究,提高我们对免疫性肺炎潜在生物学的认识,有助于更加精准和更有效的治疗策略。

3 免疫治疗相关性肺炎治疗研究进展

3.1 免疫性肺炎的多学科管理

免疫性肺炎早期诊断和治疗是改善患者预后的关键措施,但由于免疫性肺炎的复杂性,使得多学科协作对于精准诊断和合理管理发挥重要作用。多学科团队应该包括肿瘤内科与呼吸内科、感染科、影像科、放疗科、重症监护等专家协作,对于临床上免疫性肺炎的诊断存在分歧时或存在严重的肺炎时,通过多学科会诊模式提高诊断的准确性,让患者得到最佳的治疗手段。

3.2 免疫相关性肺炎治疗现状

目前免疫性肺炎需要根据肺炎的分级程度采取治疗策略,肺炎的分级根据患者的临床症状、影像学表现以及耗氧量综合评估^[26]。糖皮质激素是最常应用治疗间质性肺炎的药物,用药方案基于其严重程度,可根据CTCAE分级和指南进行的肺炎严重程度分类用药^[27]。通常症状较轻的患者,可不使用或使用少量糖皮质激素治疗,2级及以上需要应用糖皮质激素治疗,3级或4级需要患者住院和静脉滴注甲基强的松龙,糖皮质激素治疗应持续到症状缓

解或改善至1级并逐渐减少用量,以免症状再次出现。对于激素难治性(全身性激素治疗后肺炎没有改善或恶化)和激素耐药性(最初对激素有反应,在激素逐渐减量的情况下发展肺炎复发)免疫性肺炎,可适当加用英夫利昔单抗或吗替麦考酚酯治疗,或静脉注射免疫球蛋白治疗。

在临床实践中,仅根据症状和影像学检查进行分级治疗通常是不够的,近年有学者对免疫性肺炎首次进行了分型,将免疫性肺炎分为单纯型、混合型和诱导型。单纯型为特发性,伴或不伴有自身免疫性疾病,常见与轻、中度患者,通过停药或者仅需要单用激素或免疫抑制剂可以控制;混合型一般合并了肺部感染或肿瘤进展,通常逐渐发展为重症,需要考虑抗感染、抗肿瘤等综合治疗措施;诱导型有较为明确的诱因如放疗、巨细胞病毒感染等,若不及时诊断病因治疗,容易加速发展为重症,此种类型在激素或免疫抑制剂基础上必须联合针对相应的病因治疗。对免疫性肺炎进行临床分型,结合肺炎的分级程度可以对患者进行更加精准的个体化治疗。

3.3 免疫相关性肺炎治疗研究进展

抗纤维化药物尼达尼布和吡非尼酮可以抑制炎症因子的释放、纤维细胞的迁移、减缓肺功能衰退和肺纤维化疾病进展,获批用于治疗特发性肺纤维化疾病,但能否用于肺癌患者免疫性肺炎仍不明确。一项案例报道^[28]显示帕博利珠单抗治疗NSCLC发生间质性肺炎的患者,给予标准化激素治疗以及尼达尼布抗纤维化治疗,结果显示患者肺纤维化比治疗前明显好转,提示尼达尼布治疗免疫性肺炎引起的肺纤维化可能具有较好的应用前景。此外,吡非尼酮治疗免疫性肺炎也有病例进行了报道^[29],1例晚期NSCLC患者给予纳武利尤单抗治疗后,发生3级的免疫性肺炎,对患者进行大剂量糖皮质激素冲击治疗后影像学检查提示肺炎部分缓解,之后口服吡非尼酮持续用药11个月余,患者临床症状显著改善,治疗期间复查胸部CT检查效果良好,这些抗肺纤维化类药物可能为免疫相关性肺炎的治疗提供了新的研究方向。

有中医学者^[30]认为,肺痹究其根本为肺中虚冷,因此治法以温肺散寒为主;也有中医学者^[31]认为间质性肺疾病应以温经助阳通痹、补血滋阴治疗原则,从腠理到皮毛、从营血到肌肉、有效的发挥阳气宣布、阴血环流与温煦脏腑、宣通肺气的功效,进而可达到改善肺痹之证的效果。王春娥等^[32]着重描述了间质性肺疾病临证思路,总结了“气阴

不足,气机失畅”的基本证型,依证立法,随症加减,强调抓住呼吸困难这一主症,养阴益气以养肺润肺、降气平喘等法改善症状。王玉光等^[33]认为“肺痹”可能主要包括现代医学的肺间质纤维化,并用“肺痹”来论治“间质性肺疾病”,取得了相对满意的效果。中药复方通过多靶点作用于疾病,具有现行主要药物治疗手段所不具备的独特优势。通过辨证施治,能有效改善患者生存状态,延缓疾病进程。

3.4 免疫治疗重启的考量因素

发生免疫相关性肺炎的患者通常会暂停免疫药物治疗,当给予激素等治疗后,临床症状和影像学表现明显好转,能否重启免疫治疗是临床面临的重要问题。对于何时重启免疫治疗,需要综合评估患者发生肺炎的严重程度、免疫治疗已经应用的时间、肿瘤的应答状态以及是否存在有效的替代治疗等因素。通常,1级肺炎症状缓解后可以重启; ≥ 3 级肺炎是具有致命威胁的严重不良事件,需要永久性停用免疫治疗;2级肺炎在恢复至 ≤ 1 级时,可以考虑重启免疫治疗^[34]。对于初始治疗尚无应答或应答不充分的患者,重启免疫治疗后可能获益更加显著,而对于已达到客观缓解或完全缓解的患者,重启免疫治疗没有显著获益,这可能与免疫治疗持久的抗肿瘤反应有关。由于不同免疫药物诱发的免疫相关不良事件种类及严重程度不同,采用CTLA-4联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者,重启时选择单一的PD-1/PD-L1抑制剂,可能会降低毒性的复发率,在重启免疫治疗时,尽量选择不同类型的免疫药物。

对于重启后是否会再次发生irAE,目前多为小样本量的证据。一项研究^[35]纳入80例接受PD-1联合CTLA-4抑制剂治疗的患者,3例因免疫相关性肺炎而停药,重启PD-1抑制剂单药治疗时,其中有1例再次发生肺炎。另一项回顾性研究数据显示^[36],14例初始接受抗PD-L1联合抗CTLA-4治疗的患者再挑战时,8例继续应用两种药物,6例接受抗PD-L1治疗,两种治疗方案中不良反应的发生率相似。Mouri等^[37]报道21例初治接受纳武利尤单抗的NSCLC患者再次应用免疫治疗时,其中有15例出现了免疫相关不良事件。重启免疫后,再次发生免疫性肺炎的患者,需要永久性停用。重新启动ICIs非常具有挑战性,期待未来有更多的循证医学证据来指导临床实践。

4 总结

非小细胞肺癌免疫性肺炎是临床医生格外关

注的不良反应,其发病机制仍需要深入挖掘,在免疫治疗前应仔细评估高危人群,治疗过程中密切监测病情动态变化,做到免疫性肺炎的早期诊断和治疗。多学科诊治在免疫性肺炎的诊治中发挥重要作用,应根据肺炎的分级、严重程度和分型采取相应的个体化治疗策略。未来,抗肺纤维化类药物以及中医中药可能为免疫性肺炎患者带来更好的疗效。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [2] Zhong L, Altan M, Shannon VR, *et al*. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 255-269.
- [3] Ma K, Lu Y, Jiang S, *et al*. The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1430.
- [4] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, *et al*. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1607-1616.
- [5] 杨勇豪, 王阿香, 高全立. PD-1单抗所致免疫相关性肺炎诊治经验[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(36): 2855-2858. [Yang YH, Wang AX, Gao QL. Experience in diagnosis and treatment of immune-associated pneumonia caused by PD-1 monoclonal antibody[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(36): 2855-2858.]
- [6] Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, *et al*. Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(19): 2545-2558.
- [7] Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, *et al*. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(8): 504-515.
- [8] Xiao Y, Yu S, Zhu B, *et al*. RGMb is a novel binding partner for PD-L2 and its engagement with PD-L2 promotes respiratory tolerance[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 943-959.
- [9] Voong KR, Hazell S, Hu C, *et al*. MA 09.08 receipt of chest radiation and immune-related pneumonitis inpatients with NSCLC treated with anti-PD-1/PD-L1[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S1837.
- [10] Zhang C, Gao F, Jin S, *et al*. Checkpoint inhibitor pneumonitis in Chinese lung cancer patients: clinical characteristics and risk factors[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3957-3965.
- [11] 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.
- [12] 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.

- [13] Oxnard GR, Yang JC, Yu H, *et al.* TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 507-516.
- [14] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [15] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, *et al.* Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9): 1-9.
- [16] Peters S, Felip E, Dafni U, *et al.* Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemoradiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 83-87.
- [17] 周蓉, 李丹叶, 杨萌, 等. 免疫检查点抑制剂导致免疫相关性肺炎的诊治进展[J]. *中日友好医院学报*, 2019, 33(2): 114-116. [Zhou R, Li DY, Yang M, *et al.* Progress of diagnosis and treatment of immune-associated pneumonia caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Zhong Ri You Hao Yi Yuan Xue Bao*, 2019, 33(2): 114-116.]
- [18] 薛鹏, 徐芃芃, 毛昀, 等. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂相关性肺炎研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(5): 367-372. [Xue P, Xu PP, Mao Y, *et al.* Research Progress on Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Zhongguo Zhong Liu*, 2019, 28(5): 367-372.]
- [19] 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.
- [20] Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, *et al.* Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700050.
- [21] Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, *et al.* PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 6051-6060.
- [22] Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, *et al.* Clinical and histopathologic features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(10): 1331-1340.
- [23] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, *et al.* Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(2): 225-231.
- [24] Zhou J, Zhao J, Jia Q, *et al.* Peripheral blood autoantibodies against to tumor-associated antigen predict clinical outcome to immune checkpoint inhibitor-based treatment in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 625578.
- [25] Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs)[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 835-839.
- [26] 彭智, 袁家佳, 王正航, 等. ASCO/NCCN免疫治疗毒性管理指南解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(2): 38-47. [Peng Z, Yuan JJ, Wang ZH, *et al.* Comments on ASCO/NCCN management guidelines of toxicities from immunotherapy[J]. *Zhong Liu Zong He Zhi Liao Dian Zi Za Zhi*, 2018, 4(2): 38-47.]
- [27] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [28] Xie XH, Deng HY, Lin XQ, *et al.* Case Report: Nintedanib for Pembrolizumab-Related Pneumonitis in a Patient With Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 673877.
- [29] 于海明, 李进英, 于兰, 等. PD-1单抗导致免疫检查点抑制剂相关肺炎1例——吡非尼酮治疗的安全性和有效性[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(7): 519-525. [Yu HM, Li JY, Yu L, *et al.* A Case Report of Checkpoint Inhibitor Pneumonitis Caused by PD-1 Antibody-Safety and Effectiveness of Pirfenidone[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2021, 24(7): 519-525.]
- [30] 胡少丹, 仕丽, 王檀, 等. 王檀教授基于虚寒病机辨证治疗间质性肺疾病的临床经验浅析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(1): 42-44. [Hu SD, Shi L, Wang T, *et al.* Discussion on the Clinical Experience of Professor Wang Tan in the Treatment of Interstitial Lung Disease Based on Syndrome Differentiation of Deficient Cold Pathogenesis[J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xian Dai Yuan Cheng Jiao Yu*, 2020, 18(1): 42-44.]
- [31] 赵东凯, 杨桂仙. 助阳通痹法联合肺康复治疗间质性肺疾病30例临床观察及运动耐量改善情况评价[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(22): 89-90. [Zhao DK, Yang GX. Clinical Observation and Improvement of Exercise Tolerance of Interstitial Lung Disease with Promoting Yang to Promote Obstruction Method Combined with Lung Rehabilitation for 30 Cases[J]. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xian Dai Yuan Cheng Jiao Yu*, 2017, 15(22): 89-90.]
- [32] 王春娥, 王辛秋. 晁恩祥治疗肺间质纤维化经验小结[J]. *福建中医药*, 2018, 49(4): 58-59. [Wang CE, Wang XQ. Summary of Chao Enxiang's experience in treating pulmonary interstitial fibrosis[J]. *Fujian Zhong Yi Yao*, 2018, 49(4): 58-59.]
- [33] 王玉光, 周平安, 刘清泉. 肺痹证治新论[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(7): 6-7. [Wang YG, Zhou PG, Liu QQ. A new interpretation of the treatment of pulmonary arthralgia[J]. *Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi*, 2002, 8(7): 6-7.]
- [34] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021. [Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Toxicity Management Guidelines related to immune checkpoint inhibitors 2021[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.]
- [35] 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[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250-255.
- [36] 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[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1093-1099.
- [37] Mouri A, Kaira K, Yamaguchi O, *et al.* Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(4): 873-880.

[编辑: 黄国玲; 校对: 杨卉]

作者贡献:

王天鸣: 文献收集及论文构思、撰写与修改

张 良: 论文修改

程 颖: 论文撰写指导及审阅