

免疫检查点及其抑制剂的发展

于颖彦

(上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 上海消化外科研究所

上海市胃肿瘤重点实验室,上海 200025)

关键词:免疫检查点; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤; 免疫治疗

中图分类号:R730 文献标志码:A 文章编号:1673-6087(2022)01-0048-05

DOI:10.16138/j.1673-6087.2022.01.009

免疫检查点的发现与发展

人体的免疫系统是受双重信号系统调控的精细化内稳态管理系统。其中一个信号系统是共刺激信号,主要负责效应淋巴细胞的活化;另外一个系统是共抑制信号,负责效应淋巴细胞的抑制。只有2种信号处于平衡状态,才可以保持机体组织细胞既不被自身免疫系统攻击破坏,又可以有效地清除外来微生物的入侵或癌变的细胞。上述两套系统统称为共信号系统或免疫检查点^[1]。第一个免疫检查点细胞毒性淋巴细胞活化相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4,CTLA4)是20世纪90年代的重要科学发现,研究人员针对CTLA4开发出单克隆抗体,将其应用于不可切除的、转移性黑色素瘤治疗取得较好疗效。该单克隆抗体药物作为第一款免疫检查点抑制剂于2011年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准用于晚期不可切除的转移性黑色素瘤治疗^[2]。自此,免疫检查点及其抑制剂的研究进入一个快速发展时期。历经十年发展,又有几种新的免疫检查点被发现,针对其单克隆抗体药物或者小分子抑制剂也陆续开发。其中研究比较深入的免疫检查点有程序性死亡-1(programmed death-1,PD1)、PD配体1(programmed death ligand-1,PD-L1)、B、T淋巴细胞弱化因子(B-and T-lymphocyte attenuator, BTLA)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin-containing molecule 3, TIM-3)、具有Ig和

ITIM结构域的T细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains,TIGIT)、T细胞活化的V结构域Ig抑制因子(V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene-3,LAG-3)和吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)^[3]。2018年,2位科学家因对CTLA4和PD1免疫检查点的原创性科学发现而获得诺贝尔生理学或医学奖。

人体免疫系统做到既可以清除外来异物或肿瘤,又不破坏自身的组织细胞受到免疫检查点的精细调控。针对外来异物或者肿瘤抗原需要共刺激信号激发T淋巴细胞发挥细胞毒性作用。但如果共刺激信号异常活跃,则可导致自身免疫反应。肿瘤微环境中的T细胞在长期暴露于肿瘤抗原刺激下表型标志物发生改变,T细胞增殖能力和效应功能均下降,表现为多种共抑制性免疫检查点上调。这种T细胞被称之为耗竭型T细胞,对外界刺激的反应性明显降低。耗竭型T细胞往往是在效应性T细胞向记忆T细胞发展过程中形成,使得T细胞向记忆T细胞的分化受阻^[4]。

免疫系统感知内外环境的变化依赖于受体-配体的相互作用,将外部信号传递到效应淋巴细胞。受体一般表达于效应淋巴细胞表面,而配体可以表达于免疫系统的细胞表面如抗原提呈细胞,也可以表达于非淋巴造血系统的细胞表面如肿瘤细胞。受体-配体的相互作用可以控制T细胞是走向激活还是走向抑制。共刺激信号相当于免疫细胞的“油门”,共抑制性信号相当于免疫细胞的“刹车”。以第一个被发现的共刺激信号CD28为例,其配体是B7-1和B7-2,CD28与其配体结合后导致T细胞激活,诱导产生大量白介素-2(interleukin-2,IL-2)。之后陆续被发现的共刺激信号还有诱导性共刺激分

基金项目:上海市科学技术委员会科技计划项目(项目编号:20DZ2201900、18411953100);国家自然科学基金项目(项目编号:82072602、81772505);国家重点研发计划课题(项目编号:2016YFC1303202、2017YFC0908300);上海交通大学医学院转化医学协同创新中心研究项目(项目编号:TM202001)

子(inducible costimulator, ICOS)、OX-40[肿瘤坏死因子受体 SF4 (tumor necrosis factor receptor SF4, TNFRSF4)]、4-1BB (TNFRSF9)、GITR (TNFRSF18)、CD27、LIGHT 受体 (LIGHT receptor, LIGHTR)[又称 HVEM(TNFRSF14)]和 CD40L 等。不难看出,共刺激信号系统中以 TNFR 成员居多^[5]。

共抑制性信号(抑制性免疫检查点)主要有 CTLA4、PD1、TIM-3、LAG-3(CD223)、TIGIT、B7-H3、B7-H4 和唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-15(sialic acid binding Ig-like lectin 15, SIGLEC15)等。这些抑制性免疫检查点作为“刹车”负责调节 T 细胞的动态平衡。抑制性免疫检查点行使功能同样需要配体的刺激。CTLA4 的配体是 B7-1 和 B7-2,其本质是与 CD28 竞争性结合 B7-1 和 B7-2 配体。PD1 的配体是 PD-L1 和 PD-L2。TIM-3 的配体有数种,如半乳凝素 9(galectin-9, GAL-9)、癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 (carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1, CEACAM1)、高速泳动族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1 蛋白)和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)。LAG-3 的配体是纤维蛋白原样蛋白 1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1)。TIGIT 的配体是 CD96 和 CD226 等。生理情况下,抑制性信号可以监测过度活化的免疫细胞,防止自身免疫反应发生。在恶性肿瘤时,肿瘤微环境处于免疫抑制状态,妨碍了免疫系统对肿瘤细胞的清除。因此,激活共刺激信号亦或是干扰共抑制信号便成为当前肿瘤免疫治疗的研究焦点^[3]。

除了上述免疫检查点分子外,体内还有一些分子或者细胞具有一定的共抑制信号功能,如 IDO1、腺苷酶、调节性 T 细胞和肿瘤相关巨噬细胞等^[6]。其中 IDO1 是一种含有血红素的酶,主要作用是催化色氨酸(tryptophan)有氧代谢,加速色氨酸代谢为犬尿酸原(kynurenine, KYN)。色氨酸是 T 淋

巴细胞发育成熟过程中不可或缺的原料,如果色氨酸不足可导致 T 淋巴细胞凋亡和功能丧失,从而诱发肿瘤的免疫逃逸。色氨酸代谢产物 KYN 是一种免疫抑制性信号物质,富含 IDO1 的肿瘤细胞或者抗原提呈细胞可以导致肿瘤微环境内 KYN 蓄积,通过与 T 细胞的芳香烃受体 (aryl-hydrocarbon receptor, AHR) 结合,抑制 T 淋巴细胞功能^[7]。SIGLEC15 是由陈列平团队于 2019 年报道的新型抑制性免疫调控分子。SIGLEC15 广泛表达于多种肿瘤细胞,其确切的受体仍未阐明。该团队发现, SIGLEC15 与 PD-L1 的表达是互斥关系,提示在靶向 PD1 免疫治疗失败的患者可以应用靶向 SIGLEC15 靶点抑制剂。作为补充治疗靶点,抗 SIGLEC15 治疗可能成为未来的新选择。目前,以 SIGLEC15 作为治疗靶点在多种小鼠肿瘤模型上取得一定结果,首个针对实体瘤的 SIGLEC15 人源化单克隆抗体(NC318)也已进入 1 期临床试验^[8,9]。表 1 列举了研究较为深入的肿瘤相关免疫检查点、对应配体以及主要细胞分布特点。

针对免疫抑制性靶点的原研药物研发

自从第一款靶向抑制性免疫检查点的单克隆抗体药物抗-CTLA4 问世至今,经美国 FDA 批准,可用于不同类型恶性肿瘤治疗的单克隆抗体类药物已有 7 种,主要是针对 CTLA4 和 PD1/PD-L1 通路。其中靶向 CTLA4 的是伊匹木单抗(ipilimumab),靶向 PD1 的单克隆抗体药物是纳武利尤单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)和西米普利单抗(cemiplimab),靶向 PD-L1 的是阿替利珠单抗(atenzolizumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)以及阿维鲁单抗(avelumab)^[10]。根据已经公布的临床试验数据,上述靶向 CTLA4 或者 PD-1/PD-L1 通路

表 1 肿瘤相关免疫检查点、配体及其表达细胞

T 细胞受体	配体表达		
	抗原提呈细胞	肿瘤细胞	其他细胞
CTLA4(CD152)	CD80(B7-1)、CD86(B7-2)	PD-L1(CD274)、PD-L2(B7-DC)	
PD1(CD279)			
TIM-3(HAVCR2)			
	GAL-9	CEACAM1、HMGB1	
		PS	
TIGIT(VSIG9)	CD155(PVR)、CD112(PVRL2)		巨噬细胞
LAG-3(CD223)	MHC-II	MHC-II、FGL1	肝窦间隙内皮细胞
BTLA	HVEM(TNFRSF14)		
VISTA(PD1-H)	VSIG3、PSGL-1、VISTA	VISTA 未知	胎盘
未知	B7-H3(CD276)/B7-H4(B7S1)	B7-H3(CD276)/B7-H4(B7S1)	内皮细胞
未知		SIGLEC15	肿瘤浸润髓细胞
			破骨细胞,巨噬细胞
AHR	IDO1 代谢物 KYN	IDO1 代谢物 KYN	单核细胞,巨噬细胞

的单克隆抗体类药物对于恶性肿瘤的疗效尚有限,约80%的患者缺乏应答^[3]。此外,我国食品药品监督管理局已经批准4种靶向PD-1/PD-L1通路的国产单克隆抗体药物用于恶性肿瘤治疗,并写入中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南。这4种免疫检查点抑制剂分别是抗PD-1抗体替雷利珠单抗(tislelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、特瑞普利单抗(toripalimab)和卡瑞利珠单抗(camrelizumab)^[11-12]。

IDO1作为重要的免疫抑制性靶点也受到多方关注。目前,已有靶向药物进入临床试验。其中N-羟甲基咪唑类小分子化合物epacadostat(EPA)已经进入黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌等的临床试验研究。其他一些IDO1抑制剂也处于早期临床试验阶段。IDO1抑制剂旨在通过抑制IDO1活性,逆转肿瘤微环境内处于抑制状态的T淋巴细胞。由于IDO1抑制剂并非单克隆抗体类药物,故临床半衰期较短^[13-14]。

针对免疫检查点的药物重定位研究

药物研发中除了前述的原研药物开发外,药物重定位(drug repurposing或drug repositioning)研究越来越受重视。药物重定位研究属于新兴领域,伴随着基因组学和生物信息学研究的发展应运而生。其宗旨是对已经获得FDA批准的药物或进入临床试验的药物,重新筛选以针对新的分子靶点(即老药新用)^[15]。由于老药在上市之前经历过大量毒理学和药代动力学等临床前试验,故药物重定位研究具有快速、安全、不良反应少和价格低廉等诸多优势。药物重定位研究对于组学大数据和生物信息学依赖性较大,一般需要研究者先获取一定的基因表达谱数据,再将基因变异谱与已知的小分子化合物库进行匹配,寻找出可能引发类似基因谱变化的化合物。通过数据匹配,计算机将输出一组候选化合物并给出匹配分值,具备较高分值的化合物可以作为候选药物纳入后续验证性实验或者临床试验研究。例如,Fattakhova等^[16]利用大数据生物信息学分析与化合物数据库筛选方法,发现一种抗寄生虫药物吡维氯铵(pyrvinium)可以抑制PD-1/PD-L1的相互作用,且半抑制浓度(half-inhibitory concentration, IC₅₀)(29.66 μmol/L)也较低。我们实验室最近对肿瘤相关多重免疫检查点表达谱进行了相关性分析,发现胃癌和结直肠癌等数种肿瘤细胞的PD-

L1与IDO1的表达水平高度正相关。遂对PD-L1(+)/IDO1(+)与PD-L1(-)/IDO1(-)的肿瘤提取差异表达基因,并导入药物基因组学数据库进行匹配,发现了25种化合物为PD-L1与IDO1双靶点的潜在抑制剂。通过对25种化合物的验证实验发现,低剂量地塞米松在肿瘤-免疫微环境共存的实验体系中可以明显抑制PD-L1和IDO1的表达,激活了T淋巴细胞的抗肿瘤活性^[4]。该项研究成果为免疫检查点抑制剂治疗中是否可以应用肾上腺糖皮质激素提供了重要参考。

自2019年底新型冠状病毒肺炎暴发以来,由于对新发传染病缺乏有效的治疗性药物,如何尽快开发出治疗性药物成为科学界的重要课题。若从头研发新药显然难以解决燃眉之急,而药物重定位研究恰恰可以弥补新药研发过慢的不足。例如,Han等^[17]利用药物重定位策略筛选出200余种可以干扰新型冠状病毒代谢通路的化合物,通过一系列实验,已经有40余种化合物进入新型冠状病毒病治疗的临床试验。目前体外实验发现,药物氯胍(proguanil)和柳氮磺吡啶(sulfasalazine)可抑制病毒的复制。

针对多重免疫检查点的联合治疗策略

如前所述,由于靶向CTLA4或者PD-1/PD-L1通路的单靶点抑制剂获益人群有限,人们开始考虑同时抑制其余的免疫检查点以期提高效应T细胞的活性。比如,前述的IDO1在T细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞均有较高的活性,IDO1极有可能成为联合抑制的候选靶点之一^[18]。此外,针对共激活信号分子如OX40、CD40和4-1BB等的激动剂也被视为多靶点联合治疗的候选靶点。使某个共激活信号的活性增强同样能够提高抗原提呈细胞的功效,从而诱发抗肿瘤免疫反应。已有4-1BB激动剂与抗-PD1抗体联用进入I期和II期临床试验(NCT02253992、NCT02179918),另外还有OX40激动剂与抗-PD1联用也在临床试验中显示出令人鼓舞的疗效(NCT01714739、NCT01750580)^[5]。将激活共刺激信号药物与抑制共抑制信号药物组合应用可能成为未来多靶点联合治疗的发展方向。美国FDA已经批准数个双靶点联合治疗的方案用于恶性肿瘤治疗,如纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗转移性黑色素瘤(CheckMate-037、NCT01927419)、肝癌(CheckMate-214、NCT02231749)和非小细胞肺

癌等^[18]。

针对多靶点的联合治疗依然需要经过严格的 I 期临床试验,从而确立不同药物的最适用药剂量,并评价靶向多靶点是否有免疫系统的过度活化危险。免疫系统的过度活化可能导致致命的细胞因子风暴(cytokine storm)。文献报道显示,已经有数种针对多靶点的组合方案展示了 I/II 期临床试验结果,包括靶向 PD-1 或 PD-L1/CTLA4 靶点的联合用药^[19-21],其中 McGregor 等^[22]报道的靶向 PD-1/CTLA4 靶点的联合用药 II 期临床试验,在泌尿生殖系统肿瘤的客观反应率可达到 37%。针对 PD-1 或 PD-L1/IDO1 靶点的联合用药也显示了安全性和可耐受性^[23-24]。此外,针对 PD-1 或 PD-L1/TIM-3 以及 PD-1 或 PD-L1/LAG-3 的联合治疗 I 期临床试验也显示了安全性和可耐受性结果^[25-26]。

免疫检查点抑制剂导致的不良事件

自从首个免疫检查点抑制剂伊匹木单抗获批用于治疗不可切除的转移性黑色素瘤治疗以来,免疫检查点抑制剂就以其起效时间持久(单克隆抗体类药物具有较长的半衰期),患者长期生存率提高等优点著称。但经过近十年的临床应用,该类药物导致的不良事件也是不容忽视的问题。免疫检查点抑制剂带来的不良反应可概括为免疫过度激活后引起的自身器官免疫损害,其特点为:①对不同患者的个体差异较大;②可引起免疫相关的不良反应(immune related adverse events,irAE),只能通过大剂量肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂来治疗。irAE 的发生以轻中度为主,表现为发热、胃肠道反应、皮疹、内分泌紊乱、肝酶升高、骨骼肌受累和间质性肺炎等。重度 irAE 可以有细胞因子风暴、心脏毒性、肾脏毒性和神经精神毒性^[27-28]。使用免疫检查点抑制剂治疗的患者或多或少都会出现不同程度的 irAE。比如,Cunningham 等^[29]分析了接受免疫检查点抑制剂治疗的 I/II 期临床试验患者发生的不良事件,在 470 例患者中有 102 例(21.6%)出现过肝酶升高。

展 望

免疫治疗已成为继手术、放疗、化疗等常规治疗之后的第四大癌症治疗方式。免疫治疗因其不良反应小、抗肿瘤活性高、适应证广而被认为是最有

前途的治疗方式。针对 CTLA4 和 PD-1/PD-L1 通路已有多款单克隆抗体药物获批用于恶性肿瘤治疗,靶向 LAG-3、TIM-3、TIGIT 和 SIGLEC15 等新一代免疫检查点的抑制剂也处于开发或临床试验阶段。但是免疫细胞与肿瘤细胞间特异性识别环节一直以来都是免疫治疗的瓶颈,因此,当针对单一靶点疗效欠佳时,免疫检查点抑制剂的联合治疗策略将成为未来提高免疫治疗疗效的选择,如双免疫联合、免疫联合靶向治疗、免疫联合化疗、免疫联合放疗等。但如何组合多靶点联合治疗药物需要加深对不同靶点起效机制的分析,并需要经过规范的临床试验。同时也需要研究人员积极开发能够预测联合治疗疗效的生物标志物。

[参考文献]

- [1] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(4): 227-242.
- [2] Kähler KC, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2011, 9(4): 277-286.
- [3] Zhai Y, Moosavi R, Chen M. Immune checkpoints, a novel class of therapeutic targets for autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 645699.
- [4] Xiang Z, Zhou Z, Song S, et al. Dexamethasone suppresses immune evasion by inducing GR/STAT3 mediated downregulation of PD-L1 and IDO1 pathways[J]. Oncogene, 2021, 40(31): 5002-5012.
- [5] Zahavi DJ, Weiner LM. Targeting multiple receptors to increase checkpoint blockade efficacy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 158.
- [6] Hernández áP, Juanes-Velasco P, Landeira-Viñuela A, et al. Restoring the immunity in the tumor microenvironment: insights into immunogenic cell death in oncotherapies[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2821.
- [7] Muller AJ, Manfredi MG, Zakharia Y, et al. Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(1): 41-48.
- [8] Wang J, Sun J, Liu LN, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. Nat Med, 2019, 25(4): 656-666.
- [9] Ren X. Immunosuppressive checkpoint Siglec-15: a vital new piece of the cancer immunotherapy jigsaw puzzle[J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(2): 205-210.
- [10] Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA approval

- summary: atezolizumab and durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2021, 26(5): 433-438.
- [11] Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019[J]. *MAbs*, 2019, 11(2): 219-238.
- [12] Keam SJ. Toripalimab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 573-578.
- [13] Zhang Y, Li X, Sun Y, et al. Pharmacokinetics of S-epacadostat, an indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor, in dog plasma and identification of its metabolites *in vivo* and *in vitro*[J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(12): e5226.
- [14] Shi JG, Bowman KJ, Chen X, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of epacadostat in patients with advanced solid malignancies[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(6): 720-729.
- [15] Yu Y. Repurposing glucocorticoids as adjuvant reagents for immune checkpoint inhibitors in solid cancers [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18 (4): 944-948.
- [16] Fattakhova E, Hofer J, DiFlumeri J, et al. Identification of the FDA-approved drug pyriminyl as a small-molecule inhibitor of the PD-1/PD-L1 interaction[J]. *ChemMed-Chem*, 2021, 16(18): 2769-2774.
- [17] Han N, Hwang W, Tzelepis K, et al. Identification of SARS-CoV-2-induced pathways reveals drug repurposing strategies[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(27): eabh3032.
- [18] Bronte G, Verlicchi A, De Matteis S, et al. Circulating myeloid-derived suppressive-like cells and exhausted immune cells in non-small cell lung cancer patients treated with three immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672219.
- [19] Takahashi A, Namikawa K, Ogata D, et al. Real-world efficacy and safety data of nivolumab and ipilimumab combination therapy in Japanese patients with advanced melanoma[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(11): 1267-1275.
- [20] Gaudreau PO, Lee JJ, Heymach JV, et al. Phase I/II trial of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab with continuous or intermittent MEK inhibitor selumetinib in NSCLC[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(4): 384-388.
- [21] Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (34): 3851-3858.
- [22] McGregor BA, Campbell MT, Xie W, et al. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies[J]. *Cancer*, 2021, 127(6): 840-849.
- [23] Ebata T, Shimizu T, Fujiwara Y, et al. Phase I study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor navoximod (GDC-0919) as monotherapy and in combination with the PD-L1 inhibitor atezolizumab in Japanese patients with advanced solid tumours[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38 (2): 468-477.
- [24] Jung KH, LoRusso P, Burris H, et al. Phase I study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) administered with PD-L1 inhibitor (atezolizumab) in advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 3220-3228.
- [25] Hollebecque A, Chung HC, de Miguel MJ, et al. Safety and antitumor activity of α -PD-L1 antibody as monotherapy or in combination with α -TIM-3 antibody in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6393-6404.
- [26] Atkinson V, Khattak A, Haydon A, et al. Eftilagimod alpha, a soluble lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) protein plus pembrolizumab in patients with metastatic melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001681.
- [27] De Luca AJ, Lyons AB, Flies AS. Cytokines: signalling improved immunotherapy?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23 (9): 103.
- [28] Shibata Y, Murakami S, Kato T. Overview of checkpoint inhibitor pneumonitis: incidence and associated risk factors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(5): 537-547.
- [29] Cunningham M, Iafolla M, Kanjanapan Y, et al. Evaluation of liver enzyme elevations and hepatotoxicity in patients treated with checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253070.

(收稿日期:2021-10-29)

(本文编辑:王朝晖)