

· 述评 · 综述 · 论坛 ·

程序性死亡受体-1 抑制药免疫相关不良反应的文献计量学分析

丁焯之¹ 祝伟伟² 李康琪² 程丽艳² 杨洋¹ 陆丛笑²

(1. 烟台大学药学院 山东烟台 264003; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院)

摘要 目的:对程序性死亡受体-1(PD-1)抑制药免疫相关不良反应的文献发表状况进行统计分析。**方法:**在中国知网(CNKI)《中国学术期刊(网络版)》和科学引文索引数据库(Web of Science)检索内容为PD-1抑制药免疫相关不良反应的已发表文献,检索截止日期均为2019年10月11日,用Excel、VOSviewer等软件对检索结果进行包括年发文量、作者、机构、引用率等项目的文献计量分析。**结果:**经排除标准筛选后,在中国知网共检索到64篇文献,2019年发文量最高,宁波市医疗中心李惠利医院是发文量最多的机构,Web of Science中检索到881篇相关文献,2019年发文量最多,美国共发表436篇文献,是所有国家地区中发文最多的,发表文献最多的研究机构是斯隆凯特琳癌症中心。**结论:**PD-1抑制药免疫相关不良反应内容的文献近年来发文量逐年升高,但我国发文数量和质量总体来说仍旧偏低,未来还需加强对这方面的研究。

关键词 程序性死亡受体-1抑制药;免疫相关不良反应;文献计量学

中图分类号:R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)07-0510-06

Programmed Death-1 Inhibitors' Immune-related Adverse Reactions Bibliometrical Analysis

Ding Dazhi¹, Zhu Weiwei², Li Kangqi², Cheng Liyan², Yang Yang¹, Lu Congxiao²

1. College of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264003, Shandong, China;

2. Yantai Yuhuangding Hospital, Affiliated to Qingdao University

ABSTRACT Objective:To study the publishing situation of literatures on immune-related adverse reactions of programmed death-1 (PD-1) inhibitors. **Methods:** Assays about PD-1 inhibitors' adverse reactions were searched in *China Academic Journal Network Publishing Database* (CNKI) and *Science Citation Index Database* (SCI) until October 11th, 2019. Bibliometric analysis was done by Excel, VOSviewer, etc. including the annual amount of publications, authors, institutions, citation rate, etc. **Results:** After screening by exclusion criteria, a total of 64 articles were retrieved from CNKI. 2019 was the year with the most assay published, and Li Huili Hospital of Ningbo Medical Center was the institution. 881 related articles were retrieved from Web of Science. 2019 was the year with the most assay published. The United States had published 436 related articles, which published the most related assays in all countries. The institution which posted the most articles was Sloan Kettering Cancer Center. **Conclusion:** The number of articles on PD-1 inhibitors' immune-related adverse reactions has been increasing in recent years. But the number and the quality of papers in China are still far from enough. Research on this topic needs to be further matured.

KEY WORDS Programmed death-1 inhibitors; Immune-related adverse reactions; Bibliometric analysis

肿瘤免疫治疗是目前肿瘤治疗领域的研究热点,程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制药为肿瘤治疗带来了新的希望^[1]。PD-1是一种抑制性T淋巴细胞受体,对CD274抗原和编程细胞死亡1配体2蛋白具有特异性。受体的信号传导限制了2T细胞增殖和干扰素 γ 合成。受体也可能在诱导外周耐受的调节途径中发挥重要作用^[2]。免疫检查点抑制药治疗通过抑制免疫检查点活性,释放肿瘤微环境中的免疫刹车,重新激活T细胞对

肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤的作用^[3]。随着PD-1抑制药研究的继续深入,由其引发的安全性问题也愈发受到关注。由于自身免疫性T细胞被激活,加强了对宿主细胞的破坏,因此PD-1抑制药免疫相关不良反应的作用部位可能是全身任何器官,包括肠、肝、肺、垂体、甲状腺和皮肤,以及不常见的心脏和神经系统等^[4]。PD-1抑制药的免疫相关不良反应包括乏力、皮疹、腹泻、便秘、恶心等轻微不良反应,也包括导致肺炎、心肌炎等严重的致死性

不良反应,给患者带来了不同程度的痛苦^[5]。国内外学者从各个角度对 PD-1 抑制药导致的免疫相关不良反应做出了大量的研究,但目前尚未对这类文献进行计量分析。本文采用文献计量学分析方法,对国内外有关 PD-1 抑制药免疫相关不良反应的文献进行统计分析,以帮助相关人员了解该领域研究热点、热门期刊等讯息。

1 资料与方法

1.1 文献来源

同时对有关 PD-1 抑制药免疫相关不良反应的中英文数据库进行了检索。中文文献主要来自中国知网(CNKI)《中国学术期刊(网络版)》;英文文献主要来自 Web of Science 数据库。

1.2 检索策略

1.2.1 中文文献 CNKI 主要采取高级检索方法,检索方式为主题:安全性 或者 毒性 或者 不良反应,再在结果中检索主题:PD-1。检索时间段为建库时间到 2019 年 10 月 11 日。

1.2.2 英文文献 Web of Science 采用的检索式为 [(主题;Safety)OR(主题;Adverse effect)OR(主题;Toxicity)] AND [(主题;Immune related) AND (主题;PD-1)]。检索时间段为建库时间到 2019 年 10 月 11 日。

1.2.3 排除标准 排除所有与 PD-1 抑制药应用不相关的文献(如对 PD-1 信号通路的研究等),排除所有与抗肿瘤治疗无关的文献和所有的重复文献。

1.3 评价指标

对相关文献的文献来源、关键词分布、机构分布、年发文排行、发文作者等进行了计量。并运用 VOS-viewer 软件对英文文献进行了关键词共现处理。

2 结果

按排除标准筛选后,在 CNKI 中检索到 64 篇相关文章,Web of Science 中检索到 881 篇相关文章。

2.1 英文文献计量分析

2.1.1 英文文献年发文量 PD-1 抑制药免疫相关不良反应年发文量见图 1。由图 1 可以看出,对 PD-1 抑制药免疫相关不良反应的研究始于 2006 年,2010 年也发表了一篇相关文章,从 2012 年开始每年都有相关文章发表且数量逐年上升,截止到 2019 年 10 月 11 日,2019 年已发表文献 244 篇,超越了 2018 年的发文量,预计 2019 年还会有部分相关文章发表。

2.1.2 英文文献发文前 10 的国家地区 PD-1 抑

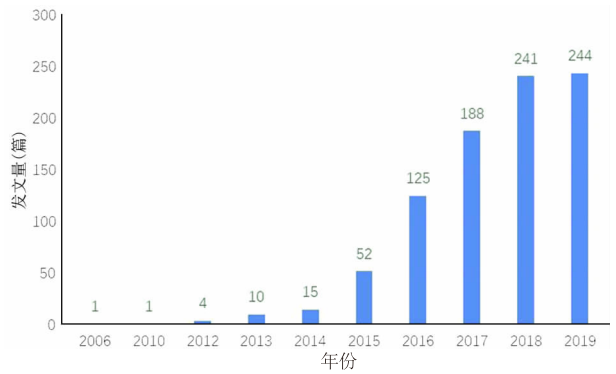


图 1 PD-1 抑制药免疫相关不良反应年发文量柱状图
 抑制药免疫相关不良反应论文排名前 10 的国家和地区见表 1。美国共发表 436 篇文献,占比 49.49%,位列第一,法国和中国大陆发文量分别为 111 篇和 87 篇,位居第二、三位。

表 1 PD-1 抑制药免疫相关不良反应发文前 10 的国家地区

排名	国家/地区	记录数	占比(%)
1	美国	436	49.49
2	法国	111	12.60
3	中国大陆	87	9.88
4	意大利	78	8.85
5	日本	75	8.51
6	德国	68	7.72
7	澳大利亚	55	6.24
8	加拿大	45	5.11
9	英格兰	41	4.65
10	西班牙	37	4.20

2.1.3 英文文献发文量排前 10 的机构 在发表 PD-1 抑制药免疫相关不良反应文献的多家机构中,斯隆凯特琳癌症中心以 62 篇的发文量位居第一,达纳法伯研究所发文 55 篇,位列第二,德克萨斯大学安德森癌症中心发表了 49 篇,位列第三。英文发文量排前 10 的机构见表 2。

表 2 PD-1 抑制药免疫相关不良反应英文发文量排前 10 的机构

排名	机构	文献数	构成比(%)
1	斯隆凯特琳癌症中心	62	7.04
2	达纳法伯研究所	55	6.24
3	德克萨斯大学安德森癌症中心	49	5.56
4	约翰霍普金斯大学	34	3.86
5	悉尼大学	29	3.29
6	H LEE Moffit 癌症中心和研究所	28	3.18
6	梅奥医学中心	28	3.18
6	加利福尼亚大学洛杉矶分校	28	3.18
9	布列根和妇女医院	27	3.06
10	马萨诸塞州总医院	25	2.84

2.1.4 英文文献出版排名前 10 的出版物 发表 PD-1 抑制药免疫相关不良反应文献最多的期刊是《癌症免疫疗法杂志》(*J Immunother Cancer*),共发表相关文章 44 篇,占比 4.99%,出版相关文章数量

排名前 10 的出版物见表 3。

表 3 PD-1 抑制药免疫相关不良反应
英文文献出版排名前 10 的出版物

排名	来源出版物	记录数	构成比 (%)
1	<i>J Immunother Cancer</i>	44	4.99
2	<i>Lancet Oncol</i>	25	2.84
3	<i>Cancer Immunol Res</i>	22	2.50
4	<i>Clin Cancer Res</i>	17	1.93
4	<i>Oncologist</i>	17	1.93
6	<i>Eur J Cancer Care</i>	15	1.70
7	<i>Jama Oncol</i>	14	1.59
8	<i>Cancer Immunol Immun</i>	13	1.48
8	<i>J Clin Oncol</i>	13	1.48
8	<i>Oncol Immunology</i>	13	1.48

2.1.5 英文文献发文量排名前 10 的作者 发表有关 PD-1 抑制药免疫相关不良反应文章最多的作者是 Hodi FS, 共发表相关文献 27 篇, Robert C 和 Wolchok JD 各发表 17 篇, 并列第二, 其余有较多相关文章发表的作者文章发表情况见表 4。

表 4 PD-1 抑制药免疫相关不良反应
英文发文数排名前 10 的作者

排名	作者	记录数	构成比 (%)
1	Hodi FS	27	3.06
2	Robert C	17	1.93
2	Wolchok JD	17	1.93
4	Long GV	13	1.48
4	Mathus C	13	1.48
4	Postow MA	13	1.48
4	Champiat S	13	1.48
4	Johnson DB	13	1.48
9	Carlino MS	12	1.36
9	Larkin J	12	1.36
9	Soria JC	12	1.36
9	Sosman JA	12	1.36

2.1.6 英文文献被引排名前 10 的文献 PD-1 抑制药免疫相关不良反应英文文献被引量排名前 10 情况见表 5^[6-15]。被引最多的是 Topalian 的 Safety,

表 5 PD-1 抑制药免疫相关不良反应英文文献被引排名前 10 的文献

排名	文章题目	文献来源	作者	发表年	被引频次
1	Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer	<i>N Engl J Med</i>	Topalian SL	2012	5890
2	Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer	<i>N Engl J Med</i>	Brahmer JR	2012	3772
3	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer	<i>N Engl J Med</i>	Brahmer JR	2015	3194
4	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer	<i>N Engl J Med</i>	Borghaei H	2015	3170
5	PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency	<i>N Engl J Med</i>	Le DT	2015	2784
6	Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma	<i>N Engl J Med</i>	Wolchok JD	2013	2338
7	Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma	<i>N Engl J Med</i>	Robert C	2015	2224
8	PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma	<i>N Engl J Med</i>	Ansell SM	2015	1594
9	Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma	<i>N Engl J Med</i>	Postow MA	2015	1362
10	Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial	<i>Lancet Oncol</i>	Weber JS	2015	1182

Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer, 描述了一项纳武利尤单抗在治疗 296 例晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌、去势抵抗性前列腺癌、肾细胞癌和结直肠癌患者中有效性和安全性的单臂临床试验, 该文章截止到 2019 年 10 月 11 日共被引用 5 890 次。

2.1.7 英文文献关键词共现情况 利用 VOSviewer 软件对关于 PD-1 抑制药免疫相关不良反应英文文献的关键词共现进行统计分析, 共提取到 2 496 个关键词, 将关键词词频阈值设置为 100, 共有 17 个关键词满足条件, 英文文献的关键词共现情况见图 2(词条框颜色深浅表示该关键词出现的时间), 关键词词频排名前 10 的情况见表 6。词频最高的是纳武利尤单抗 (nivolumab), 共出现 390 次, 可能是因为该药相对其他 PD-1 抑制药有更广泛的适应证。Ipilimumab 是细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抑制药, 经常作为 PD-1 抑制药的对照药, 或在研究各种免疫抑制药的情况下出现, 故也有较高的词频, 排在第 3 位。

表 6 PD-1 抑制药免疫相关不良反应英文文献
关键词词频排名前 10 情况

排名	关键词	词频
1	nivolumab	390
2	immunotherapy	326
3	ipilimumab	312
4	pembrolizumab	269
5	safety	243
6	PD-1	226
7	melanoma	171
7	open-label	171
9	adverse events	155
10	metastatic melanoma	150

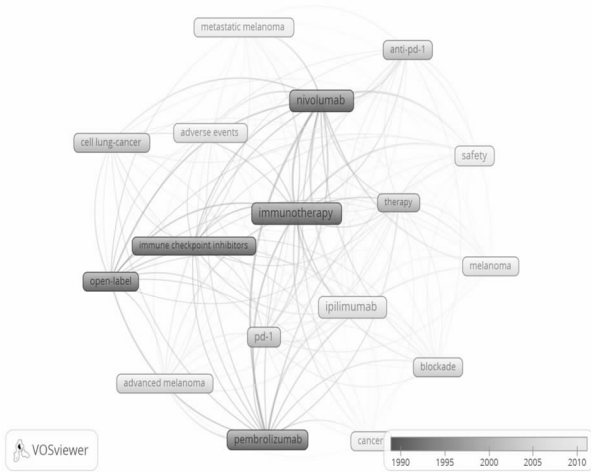


图2 PD-1抑制药免疫相关不良反应关键词共现情况图

2.2 中文文献计量分析

2.2.1 PD-1抑制药免疫相关不良反应年发文量对CNKI检索得到的64篇文献进行分析,得到年发文柱状图见图3。可以看出国内对PD-1抑制药免疫相关不良反应的研究始于2015年,2019年发文量最多,共28篇,发文量逐年上涨,预计2019年发文量还会有所增加。

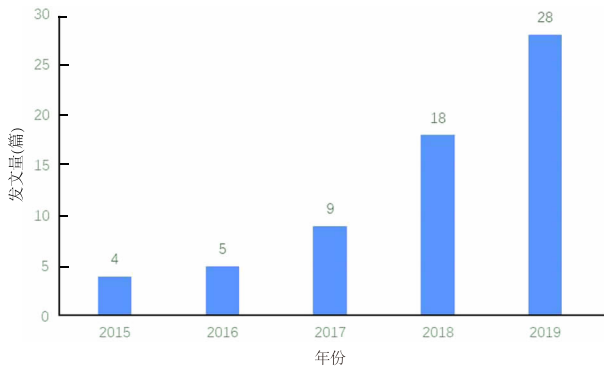


图3 PD-1抑制药免疫相关不良反应的中文文献年发表趋势图

2.2.2 PD-1抑制药免疫相关不良反应中国机构发文量 宁波市医疗中心李惠利医院发文量最多,为4篇,解放军总医院发表了3篇相关文章,排名第二,上海东方肝胆外科医院、兰州大学第二医院各发表2篇相关文章,并列第三,其余多家机构各发表了1篇文章。

2.2.3 发表PD-1抑制药免疫相关不良反应的文献来源及作者情况 发表PD-1抑制药免疫相关不良反应文献最多的期刊是《中国新药杂志》,共3篇,《癌症进展》、《中国循证医学杂志》、《循证医学》、《现代肿瘤医学》等分别刊发相关文献2篇,其余来源各1篇。敬涛、冯海明、王成、顾锡炳、赵晔、胡毅、李斌、马建兴、张红娟、徐莎、刘亚莉、祁玲等

12名作者各发表了2篇文章,其余作者各1篇。
2.2.4 关键词共现 利用CNKI的计量可视化分析功能对文献进行了关键词共现分析,将关键词出现频次的阈值设置为5,关键词频率最高的为“非小细胞肺癌”,共出现29次,肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,而非小细胞肺癌约占肺癌种类的2/3^[16,17],所以非小细胞肺癌的中文研究文献较多,关键词词频也较高。结果如图4、表7。

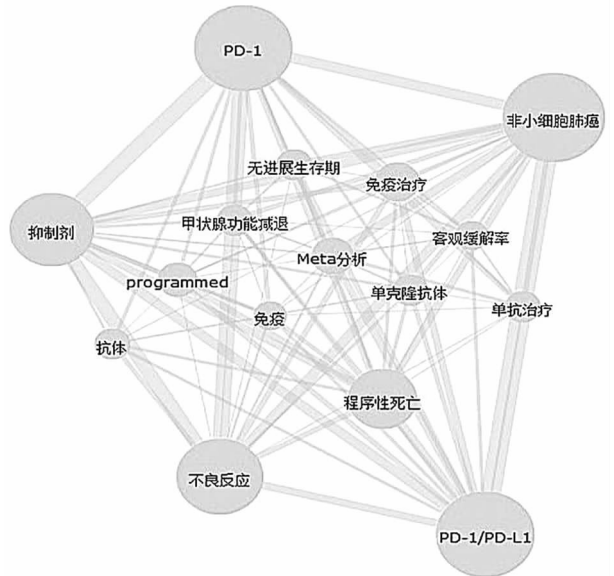


图4 PD-1抑制药免疫相关不良反应中文文献关键词共现图

表7 PD-1抑制药免疫相关不良反应中文文献关键词分布排名前10位

排名	关键词	词频	排名	关键词	词频
1	非小细胞肺癌	29	8	Meta分析	9
2	PD-1	28	9	程序性	8
2	PD-1/PD-L1	28	10	无进展生存期	7
4	不良反应	24	10	甲状腺功能减退	7
5	抑制劑	23	10	单克隆抗体	7
6	程序性死亡	18	10	单抗治疗	7
7	免疫治疗	10			

2.2.5 中文文献被引排名情况 PD-1抑制药免疫相关不良反应中文文献中,被引频次排名前10位的文献^[5,18~26]见表8。被引最多的文献是喻敏成等发表在《中国临床医学》的《抗PD-1/PD-L1抗体临床治疗不良反应研究进展》,是一篇综述,简述了不良反应的发生谱、处理方法、预后及进展等内容。

3 讨论

截止到2019年10月11日,关于PD-1抑制药免疫相关不良反应的文献,英文共有881篇,其中87篇来自中国大陆,中文仅有64篇,而美国共发表436篇,是中国发文量的3倍左右。2015年,纳武利尤单抗被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于非小细胞

表 8 PD-1 抑制药免疫相关不良反应中文文献被引排名前 10 位

排名	文章题目	文献来源	作者	发表年	被引频次
1	抗 PD-1/PD-L1 抗体临床治疗不良反应研究进展	中国临床医学	喻敏成	2018	8
1	PD-1/PD-L1 抗体与多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌安全性 Meta 分析	中国肿瘤防治杂志	苏强	2016	8
3	PD-1/PD-L1 阻断剂免疫治疗不良反应机器处理原则	中国药物应用与监测	黄乐富	2017	6
3	抗 PD-1 通路在肿瘤治疗中的研究进展	癌症进展	赵玲娣	2015	6
5	抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗进展期非小细胞肺癌有效性及安全性的 Meta 分析	中国循证医学杂志	冯海明	2017	5
5	程序性死亡受体(PD)-1 单克隆抗体治疗肝癌肝移植术后复发诱发急性免疫性肝炎:附 1 例报告	器官移植	汪国营	2015	5
7	PD-1 单抗/PD-L1 单抗与多西他赛治疗进展期非小细胞肺癌疗效与安全性的荟萃分析	中国新药杂志	万秋	2018	4
7	PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关性不良反应及其处理综述	解放军医学院学报	刘甜	2018	4
7	Pembrolizumab 对进展期 PD-L1 阳性三阴性乳腺癌患者的安全性和疗效评估	循证医学	王先明	2017	4
7	PD-1 单抗治疗晚期肿瘤的临床疗效	现代肿瘤医学	夏媛媛	2016	4

肺癌治疗,免疫治疗开始在肿瘤治疗中发挥优势,因此研究数量从 2015 年开始大幅增加。2018 年,詹姆斯·P·艾莉森和本庶佑因为对 PD-1 的研究获得了诺贝尔生理学或医学奖。从 2018 年开始,中文文献中有关 PD-1 抑制药免疫相关不良反应的研究数量有了更快增长。

中英文文献之间的关键词共现情况总体来说比较相似,但从高频关键词中的“Meta 分析”可以看出,中文文献多为综述或系统评价等,临床研究较少,关注的重点疾病为非小细胞肺癌。英文文献的高频关键词中出现了“开放标签(open-label)”,表明英文文献中有较多的临床研究,更加关注的疾病为黑色素瘤。中英文文献主要关注的疾病领域差异可能是由于肺癌是中国发病率、死亡率最高的疾病,而黑色素瘤在欧美国家的发病率远高于亚洲国家。

2012 年,Topalian^[6]和 Brahmer^[7]等最早发表了对 PD-1 抑制药安全性研究,此后相关研究逐渐趋于细化和完善。先是 Corsello^[27]对 PD-1 抑制药导致的内分泌不良反应进行了描述,然后针对各个部位不良反应的细化研究开始出现,至今已经相对完整。在单药使用的安全性研究趋于完善后,出现了 PD-1 抑制药与 CTLA-4 抑制药联用或序贯使用的安全性研究^[11,15,28]。此后,研究者们又发现不良反应的发生与治疗结局似乎存在某种关系^[29],开始提出不良反应的处理办法^[30,31]。而随着 PD-1 抑制药临床数据逐渐增多,出现了更高级别的临床证据——系统评价^[32]。从 2017 年至今的研究更加深化,研究者们开始从小分子^[33]、与剂量的关系^[34]、合并其他治疗方式^[35]等不同方向对 PD-1 抑制药的安全性

进行研究。

由于 PD-1 抑制药上市时间较短,对其不良反应的研究仍有较大的空间,国外对 PD-1 抑制药免疫相关不良反应的研究已经比较全面,从各个不良反应发生部位到与瘤种、剂量、联合用药、疾病特征等关系的各方面研究都有很多。而国内目前大多数研究仍是基于已有研究的传统定性综述和系统评价,除 2015 年汪国营等^[21]对器官移植后免疫事件的研究在国内比较有创新性外,国内文献的新颖性、全面性都与国外文献相差很大。尤其国内在很多细分领域的研究还是空白,针对人种差异的临床试验也不多,未来可以加大这些方向的研究。基因表达与 PD-1 不良反应的关系可能也是一个很值得研究的方向。国外目前对免疫相关不良反应及处理的研究已经比较完备,下一步的方向可能是对监测和预防的研究,因此进一步探讨不良反应的发生与各种临床因素之间的因果关系将会是重要的。再结合近些年新兴的真实世界研究,可以开展对 PD-1 抑制药免疫相关不良反应的患者登记研究,也可以对免疫不良反应的监测工具、监测量表等进行探索。

参 考 文 献

- 1 叶因涛,王晨,孙蓓. PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(24): 1178-1182
- 2 NCBI. MeSH Database[DB/OL]. (2012) [2019-10-11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68061026>
- 3 许标波,贺毅憬,王伟力,等. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 218-224
- 4 Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects

- Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728
- 5 喻敏成, 胡博, 付佩尧, 等. 抗 PD-1/PD-L1 抗体临床治疗不良反应研究进展 [J]. *中国临床医学*, 2018, 25(4): 625-631
- 6 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454
- 7 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465
- 8 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135
- 9 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
- 10 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520
- 11 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133
- 12 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532
- 13 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319
- 14 Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006-2017
- 15 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384
- 16 丁芸兰, 周海辉, 周玉皆. 免疫卡控点抑制剂联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(8): 498-556
- 17 滕雪, 范晓凡, 邢玥, 等. 晚期非小细胞肺癌患者 XPG 基因多态性与铂类药物化疗敏感性的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(4): 249-253
- 18 黄乐富, 邸岩, 徐小寒, 等. PD-1/PD-L1 阻断剂免疫治疗不良反应及其处理原则 [J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(3): 177-182
- 19 冯海明, 赵晔, 敬涛, 等. 抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗进展期非小细胞肺癌有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(2): 144-151
- 20 苏强, 闫涵, 侯艳丽, 等. PD-1/PD-L1 抗体与多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌安全性 Meta 分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(21): 1450-1454
- 21 汪国营, 唐晖, 张英才, 等. 程序性死亡受体 (PD)-1 单抗隆抗体治疗肝癌肝移植术后复发诱发急性免疫性肝炎: 附 1 例报告 [J]. *器官移植*, 2016, 7(1): 44-47
- 22 万秋, 杨扬, 黎友伦. PD-1 单抗/PD-L1 单抗与多西他赛治疗进展期非小细胞肺癌疗效与安全性的荟萃分析 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(2): 229-235
- 23 刘甜, 胡毅. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关性不良反应及其处理综述 [J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(3): 251-254
- 24 赵玲娣, 高全立. 抗 PD-1 通路在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2015, 13(1): 30-34
- 25 王先明, 唐静. Pembrolizumab 对进展期 PD-L1 阳性三阴性乳腺癌患者的安全性和疗效评估 [J]. *循证医学*, 2017, 17(3): 146-149
- 26 夏媛媛, 张国庆, 胡毅. PD-1 单抗治疗晚期肿瘤的临床疗效 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(23): 3783-3786
- 27 Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): 1361-1375
- 28 Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 1470-2045
- 29 Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 886-894
- 30 Spain L, Diem S, Larkin J, et al. Management of Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60
- 31 Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Drug Reactions of Anti-PD-1 Antibody Therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18
- 32 Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME, et al. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160221
- 33 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191
- 34 Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1202-1210
- 35 Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ, et al. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(8): 477-494

(2019-11-28 收稿 2020-04-30 修回)