

免疫检查点抑制剂所致胃肠道不良反应的机制及治疗对策

范津铭, 徐 锋

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

摘 要:近年来免疫检查点抑制剂已成为恶性肿瘤免疫治疗的热点, 临床应用广泛, 已使多种晚期恶性肿瘤患者受益。同时, 治疗过程中出现的免疫相关不良事件(irAEs)也明显增多, 其中最常见的是胃肠道 irAEs。由于临床上对胃肠道 irAEs 认识不足或重视不够, 导致相关死亡事件发生。全文综述胃肠道 irAEs 的临床表现、形成机制、诊断及治疗策略, 以期指导临床治疗和研究。

主题词:免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 胃肠道

中图分类号: R730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)02-0132-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B010

Mechanism and Therapeutic Strategy of Gastrointestinal Adverse Reactions Caused by Immune Checkpoint Inhibitors

FAN Jin-ming, XU Feng

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract: In recent years, immune checkpoint inhibitors have become a hot spot in the immunotherapy of malignant tumors; they are widely used in cancer treatment and have benefited many patients with advanced malignant tumors. At the same time, immune related adverse events (irAEs) during the treatment process also increase significantly, the gastrointestinal irAEs are the most common ones. Due to the lack of clinical knowledge or attention to gastrointestinal irAEs, the related death events occur. This article reviews the clinical manifestations, the mechanisms, diagnosis and therapeutic strategy of gastrointestinal irAEs, in order to provide information for clinical treatment and research.

Subject words: immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; gastrointestinal tract

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 能够特异性阻断 T 细胞表面的抑制性受体, 增强 T 细胞的免疫功能, 从而增强机体对肿瘤的杀伤作用。现已获批用于临床使用的 ICIs 根据作用靶点不同可分为细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 抑制剂 (如 Ipilimumab)、细胞程序性死亡受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 抑制剂 (如 Nivolumab、Pembrolizumab) 及程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂 (如 Atezolizumab、Aveluma)。此外, 研究者们还在探索其他

ICIs, 包括淋巴细胞激活基因 3 蛋白 (lymphocyte activation gene 3 protein, LAG3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白受体 3 (T cell immunoglobulin mucin receptor 3, TIM3) 和具有免疫球蛋白和 ITIM 结构域 (TIGIT) 的 T 细胞免疫受体等, 在癌症免疫治疗中的可行性^[1]。ICIs 的使用彻底改变了多种恶性肿瘤, 尤其是黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗方式, 已成为放化疗之外新的治疗手段。

然而, ICIs 在加强机体免疫并改善患者预后的同时, 也可能对机体的正常组织和器官造成损害, 发生免疫治疗所特有的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)^[2-3]。胃肠道尤其结肠是急性 irAEs 最常见的靶器官之一, 故容易发生胃肠道 irAEs^[4]。相比其他抑制剂, CTLA-4 抑制剂诱导的胃肠道 irAEs 更加频繁也更加严重, 与炎症性肠病

基金项目: 辽宁省自然科学基金 (20180551193, 2020-MS-181); 盛京医院 345 人才工程计划资助 (40B)

通信作者: 徐锋, 主任医师, 博士; 中国医科大学附属盛京医院第五普通外科, 辽宁省沈阳市和平区三好街 36 号 (110004); E-mail: xufengsjh@126.com

收稿日期: 2021-04-07; **修回日期:** 2021-06-13

(inflammatory bowel disease, IBD)有很多类似之处; PD-1 抑制剂诱导的胃肠道 irAEs 虽较为少见,但临床表现更加多样化^[5]。因此,及时甄别和干预胃肠道 irAEs 不但可以改善治疗效果,而且还能避免发生相关死亡事件。本文就其临床特点、应对策略及其形成机制做一综述,以便对胃肠道 irAEs 施行更加精准的治疗,更好地改善患者预后。

1 胃肠道 irAEs 流行病学特点及临床表现

1.1 胃肠道 irAEs 发生率及影响因素

胃肠道 irAEs 的症状通常在治疗后 6 周内出现,稍晚于皮肤 irAEs^[5]。临床医生应该加强对其认知与理解,尽早检测与评估,并根据患者症状分级决定治疗方案。接受 PD-1 抑制剂治疗的患者腹泻发生率为 12.1%~13.7%,结肠炎发生率为 0.7%~1.6%^[6]。相比于 PD-1 抑制剂,接受 CTLA-4 抑制剂治疗的患者胃肠道 irAEs 发生率与严重程度更高,腹泻发生率达 27%~54%,结肠炎发生率达 8%~22%^[7]。当这两种抑制剂同时使用时,胃肠道 irAEs 发生率与严重程度将显著增加。一项随机、双盲、Ⅲ期临床试验结果显示,应用 Nivolumab 单药、Ipilimumab 单药以及 Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗患者的腹泻或结肠炎的发生率分别为 7.7%、14.8%和 36.4%^[8]。另一项回顾性研究发现,PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗期间严重结肠炎与腹泻发生率分别为 0.9%和 1.2%;Ipilimumab 单药治疗期间严重结肠炎和腹泻的发生率分别为 6.8%和 7.9%;而 Ipilimumab 和 Nivolumab 联合治疗时严重结肠炎和腹泻发生率分别为 9.4%和 9.2%^[9]。

胃肠道 irAEs 发生率还与药物剂量具有相关性,随着 ICIs 剂量增加,腹泻和结肠炎发生率随之增加。最近一项 Ipilimumab 随机试验结果显示,3~4 级腹泻和结肠炎的发生率在剂量 3 mg/kg 治疗者中分别为 6%和 2%,而在剂量 10 mg/kg 治疗者中分别为 10%和 5%^[10]。在另一项 Ipilimumab 治疗肾细胞癌研究中,接受较高剂量的患者结肠炎发生率是接受较低剂量患者的 2.5 倍^[11]。

1.2 胃肠道 irAEs 的临床表现

胃肠道 irAEs 较常发生于下消化道,典型症状

为水样腹泻及结肠炎,还会出现腹痛、发热、便中带血或黏液,以及恶心呕吐等伴随症状^[12]。许多患者通常只有非血性自限性腹泻,没有其他相关小肠结肠炎症状^[13]。重度结肠炎患者还会出现体重减轻,更严重时可导致结肠穿孔甚至死亡^[14]。irAEs 累及上消化道时最常见表现为食欲不振和恶心,个别还会出现口腔炎、食管炎、吞咽困难、胃炎、呕吐和胃食管反流病等^[15]。

2 胃肠道 irAEs 形成机制

2.1 胃肠道 irAEs 的机制学说

胃肠道 irAEs 的确切病理生理学机制尚不清楚,但与免疫检查点在维持免疫稳态中的作用息息相关^[16]。ICIs 特异性阻断免疫检查点来增强机体的免疫系统,并通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和表达 Fcγ 受体巨噬细胞的吞噬作用破坏调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs),进而导致 T 细胞活化、增殖并分泌炎症效应因子,这些炎症效应因子介导肿瘤的破坏,但也促进外周组织尤其是结肠 irAEs 的发生^[17-19]。

抗 CTLA-4 和抗 PD-1 引起胃肠道 irAEs 的机制不同,与这两种 ICIs 作用于不同细胞亚群有关^[20]。抗 CTLA-4 治疗所诱导结肠炎的特点是结肠黏膜中有大量的 CD4⁺T 细胞;抗 PD-1 治疗所诱导结肠炎的特点是黏膜和上皮内细胞中有大量的 CD8⁺T 细胞。同时大多数 Tregs 上表达 CTLA-4,而仅在 Tregs 的一个亚型上表达 PD-1。在抗 CTLA-4 治疗中,CTLA-4 阻断会导致 FoxP3⁺ Tregs 功能抑制、效应 T 细胞过度激活、循环记忆 T 细胞增多,进而出现多器官淋巴细胞浸润和组织破坏,导致免疫相关结肠炎^[14]。在抗 PD-1/PD-L1 治疗中,PD-1/PD-L1 阻断会减弱 FoxP3 表达并下调 Tregs 功能而引起自身抗原耐受性缺失,进而导致 irAEs^[18]。

另有研究表明,CTLA-4 位点基因突变可能会诱发胃肠道损伤。在具有遗传性复杂免疫失调的家族中,CTLA-4 基因位点的杂合错义和无义突变会出现自身免疫现象,最常见的是腹泻及肠道炎症。在这些患者(包括未受影响的携带者)的 Tregs 中,CTLA-4 表达缺陷导致 Tregs 抑制能力受损,进一步影响抗 CTLA-4 结肠炎的发生^[21-22]。另有研究显示,CTLA-4

位点基因突变导致 Tregs 中 CTLA-4 低表达的人群会出现免疫失调,同样会发生腹泻和结肠炎^[23]。值得注意的是,CTLA-4 位点的遗传变异会增加对 IBD 的易感性。同样,全基因组关联分析(genome-wide association studies)发现,PDCD1 位点(编码 PD-L1)的突变会增加自身免疫性疾病如溃疡性结肠炎等的发生风险^[24]。

除此之外,细胞因子可能与胃肠道 irAEs 的发生也有着密切联系。研究发现,Ipilimumab 可诱导结肠炎患者血中白介素-17(Interleukin-17, IL-17)水平升高^[25]。阻断 IL-17 能够一定程度上缓解胃肠道 irAEs,但同时也会削弱 ICI 的抗肿瘤作用^[26]。由此可见,IL-17 与胃肠道 irAEs 存在一定联系,为 ICI 所致结肠炎的预防及治疗提供了重要思路。

2.2 肠道菌群与胃肠道 irAEs

宿主微生物群是胃肠道 irAEs 发生的另一个因素。越来越多的研究表明,肠道菌群与 ICI 相关胃肠道 irAEs 有着密不可分的联系:肠道菌群对机体的免疫功能产生作用,同时也影响 ICI 抗肿瘤效果。有些微生物会引发胃肠道炎症,有些则能起到抑制作用^[27]。

接受 CTLA-4 单抗(Ipilimumab 和 Tremelimumab)治疗的患者会产生各种 irAEs,特别是免疫介导的炎症性肠病^[14]。一项 Ipilimumab 治疗转移性黑色素瘤患者的临床研究发现,肠道微生物含有较多粪杆菌和硬杆菌的患者,具有较长的无进展生存率($P=0.039$)和总体生存率($P=0.051$),但更容易出现结肠炎^[28]。Dubin 等研究 Ipilimumab 治疗患者的肠道菌群发现,发生结肠炎的患者拟杆菌数量不足,并且缺少细菌多胺转运和维生素 B 合成的遗传途径。该研究表明,肠道微生物与结肠炎发展有关,可以作为生物标志物,用来评估患者发生结肠炎的风险^[29]。还有研究进一步证实,拟杆菌通过刺激 Tregs 分化来抑制炎症^[30],表明肠道菌群可以通过作用 Tregs 来影响 ICI 所致的胃肠道 irAEs。

除此之外,ICI 所致结肠炎还与肠道微生物组成的变化和细菌多样性的减少有关。例如,抗 CTLA-4 治疗会引发肠道菌群失调,进一步影响结肠炎的发生^[6]。抗生素的使用也会在接受 PD-L1 治疗患者的生存率产生负面影响^[31]。这些都证明肠道菌群与 ICI 致结肠炎存在密切联系。

3 胃肠道 irAEs 的诊断与鉴别诊断

3.1 早期检测与鉴别诊断

对于有 ICI 用药史的患者,如果出现胃肠道 irAEs 相关临床表现,需要做到早期检测并明确诊断,这样在等待检查结果的情况下就可采取治疗措施。除了血常规、肝肾功能离子等常规检查外,需要进行粪便微生物检测,用以排除感染病因,如艰难梭菌、虫卵、寄生虫和病毒病原体^[32]。便血的患者还应与其他胃肠道疾病如消化性溃疡、恶性肿瘤等引起的出血相鉴别。粪便乳铁蛋白和钙卫蛋白测定也应作为初始检查的一部分,以预测结肠炎的严重程度,其低水平提示轻度炎症或内镜下正常表现,高水平则提示有溃疡^[33]。患者出现严重腹泻及腹膜炎症状如发热、腹部压痛、反跳痛、肌紧张等应怀疑高级别 irAEs,及时行腹部及盆腔 CT 检查,与中毒性巨结肠、肠穿孔等严重并发症相鉴别。对于 2 级及 2 级以上的腹泻或结肠炎患者,可行胃十二指肠镜、结肠镜和组织活检术进一步明确诊断^[32]。

3.2 内镜特征

对于 2 级或以上腹泻及结肠炎患者,内镜检查是一种重要的诊断工具。ICI 相关结肠炎内镜下多表现为不同程度的溃疡,还可出现红斑、弥漫性或斑片状糜烂、血管纹路消失及假膜性结肠炎,也可以表现为外观正常的黏膜^[7,34]。患者多表现为弥漫性结肠炎,最常累及直肠和乙状结肠,约 10% 的患者仅累及右半结肠或末端回肠^[33]。

3.3 组织学特征

内镜下胃、十二指肠和结肠活检是诊断胃肠道 irAEs 的金标准。胃部改变包括慢性胃炎表现、腺体周围炎和肉芽肿。十二指肠改变包括绒毛变钝、上皮内淋巴细胞增多、肉芽肿和嗜中性粒细胞浸润^[35-36]。ICI 所致结肠炎主要表现为自身免疫性结肠炎,淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎,以及凋亡增加的活动性结肠炎。其组织学特征大多与急性肠炎相似,如固有层淋巴细胞浆细胞增多、上皮内嗜中性粒细胞浸润、中性粒细胞性隐窝炎、隐窝脓肿和隐窝中细胞凋亡增多等。复发性结肠炎可以表现为与炎症性肠病类似的慢性炎症改变,少数病例可见肉芽肿^[19,34,37-38]。

3.4 影像学特征

CT 是一种准确、快速、无创诊断胃肠道 irAEs 的工具,对免疫相关结肠炎的阳性预测值可达 90% 以上^[39]。CTLA-4 相关性结肠炎主要表现为弥漫性结肠炎、伴憩室病的节段性结肠炎及不伴憩室病的孤立性乙状结肠炎,其 CT 下常见表现为肠系膜血管充血、肠壁增厚、结肠扩张、肠系膜脂肪增多及气液平等,这些表现常累及直肠和乙状结肠^[6,39-41]。18-FDG PET/CT 也可用于监测胃肠道 irAEs,如果出现结肠 FDG 摄取增加,则应高度警惕免疫相关结肠炎的发生^[7]。

4 胃肠道 irAEs 的治疗对策

明确诊断后应根据腹泻或结肠炎的严重程度 (Table 1) 选择治疗方案^[42]。较轻的胃肠道 irAEs 可采取对症治疗;较严重则需要详细采集病史并完善相应检查,以明确病因及评估不良反应的严重程度;出现严重并发症的患者,如中毒性巨结肠、腹腔内脓肿或结肠穿孔等,应及时进行手术治疗^[14]。具体应对策略如下:(1)轻度(1 级)不良反应的患者应减量或停止使用 ICI,可服用洛哌丁胺或地芬诺酯/阿托品 2~3 天,并及时补充液体。如果腹泻进展或未见改善,应行粪便感染相关检查及粪便乳铁蛋白和钙卫蛋白测定。如乳铁蛋白和钙卫蛋白阴性且没有感染证据,则可继续行保守治疗,必要时加用美沙拉秦或消胆胺。如果乳铁蛋白阳性并伴有持续、进行性腹泻,则应视为中度(2 级)不良反应来处理^[32]。(2)中度(2 级)不良反应时,应停止使用 ICI,可口服皮质类固醇如布地奈德(9 mg/d)或泼尼松/甲基泼尼松龙(每天 1~2 mg/kg),但布地奈德不能作为预防使用;72 h 内对静脉注射皮质类固醇无反应的类固醇

难治性患者需要使用肿瘤坏死因子拮抗剂治疗,如英夫利昔单抗,起始剂量为 5 mg/kg^[43]。使用英夫利昔单抗后应长期口服泼尼松^[44]。另外,一项 28 例维多利单抗治疗类固醇难治性患者的研究中 24 例得到缓解,表明维多利单抗也是一种有效的选择^[45]。(3)重度(3 至 4 级)不良反应的患者应停止使用 ICI,并接受系统性皮质类固醇治疗,可静脉注射泼尼松/甲基强的松龙(每天 1~2 mg/kg),静脉注射皮质类固醇有效的患者应改为口服^[46-47]。如果在 2~3 天内没有缓解,则继续使用类固醇,并在 2 周内加用英夫利昔单抗或维多利单抗,尤其是内镜检查具有高危特征的患者^[33]。有研究显示,ICI 相关性结肠炎患者再次进行免疫治疗会增加复发风险,而暂停与重新使用 ICI 的时机,应根据结肠炎的严重程度来决定,个体化方案与多学科讨论是必要的。研究表明,抗 PD-1 治疗可以安全用于曾患 3 或 4 级结肠炎的患者^[48]。另外,肠道微生物菌群的调节对于胃肠道 irAEs 的预防及治疗也有着重要作用。粪便微生物移植作为一种新型的治疗手段,最近也有被用于治疗 ICI 相关结肠炎^[49],但仍需更多临床试验证明其安全性和有效性。

5 总结与展望

随着肿瘤免疫治疗的兴起与发展,ICI 在临床上应用愈发广泛。越来越多的晚期恶性肿瘤患者选择接受 ICI 治疗,随之而来 irAEs 病例日益增多。胃肠道 irAEs 作为常见的 irAEs,临床医生应予以重视,做到早期监测与识别,根据不良反应的严重程度进行个体化治疗。尽管胃肠道 irAEs 的确切发生机制尚不清楚,但越来越多的研究表明,胃肠道微生物群与 irAEs 所致结肠炎有着密切联系。粪便微生物

Table 1 The National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events grading for gastrointestinal toxicity

Index	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhoea	Increase of <4 stools per day over baseline;mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4~6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline;limiting instrumental activities of daily living	Increase of ≥7 stools per day over baseline; severe increase in ostomy output compared to baseline;hospitalization indicated;limiting self-care activities of daily living	Life -threatening consequences;urgent intervention indicated	Death
Colitis	Asymptomatic;clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain;mucus or blood in stool	Sever abdominal pain; peritoneal signs	Life -threatening consequences;urgent intervention indicated	Death

移植作为一种新型的治疗策略, 仍需要收集更多数据来证明其安全性。此外, 用于预测患者可能发生相关并发症的生物标志物还有待开发, 以便做到早期识别、及时干预。

参考文献:

- [1] Lee JB, Ha SJ, Kim HR. Clinical insights into novel immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:681320.
- [2] Ouyang T, Cao Y, Kan X, et al. Treatment-related serious adverse events of immune checkpoint inhibitors in clinical trials: a systematic review[J]. *Front oncol*, 2021, 11:621639.
- [3] 李慧, 杨宇. 免疫检查点抑制剂常见免疫相关不良反应及其管理[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48(2):105-108.
Li H, Yang Y. Common immune-related adverse reactions of immune checkpoint inhibitors and their management[J]. *Journal of International Oncology*, 2021, 48(2):105-108.
- [4] 胡彤, 庞智. 免疫检查点抑制剂相关性胃肠道损伤的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(2):208-211.
Hu T, Pang Z. The advances on the study of immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal injury[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 29(2):208-211.
- [5] Boussios S, Sherif M, Rassy E, et al. Immuno-oncology: a narrative review of gastrointestinal and hepatic toxicities [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5):423.
- [6] Soularue E, Lepage P, Colombel JF, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Gut*, 2018, 67(11):2056-2067.
- [7] Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(4):406-417.
- [8] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34.
- [9] Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10):e1344805.
- [10] Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5):611-622.
- [11] Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15):2283-2289.
- [12] Rajha E, Chaftari P, Kamal M, et al. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 8(1):25-30.
- [13] Abu-Sbeih H, Wang Y. Gastrointestinal tract adverse events [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244:247-253.
- [14] Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with Anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4):395-401.
- [15] Wang ZH, Shen L. Management of gastrointestinal adverse events induced by immune-checkpoint inhibitors [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2018, 4(1):1-7.
- [16] 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.
- [17] Granier C, De Guillebon E, Blanc C, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(2):e000213.
- [18] Kumar P, Bhattacharya P, Prabhakar BS. A comprehensive review on the role of co-signaling receptors and Treg homeostasis in autoimmunity and tumor immunity [J]. *J Autoimmun*, 2018, 95:77-99.
- [19] Shivaji UN, Jeffery L, Gui X, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12:1-15.
- [20] Coutzac C, Adam J, Soularue E, et al. Colon Immune-related adverse events: anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade induce distinct immunopathological entities [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(10):1238-1246.
- [21] Nancey S, Boschetti G, Cotte E, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab is associated with a profound long-lasting depletion of Foxp3+ regulatory T cells: a mechanistic explanation for ipilimumab-induced severe enterocolitis? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(8):E1598-E1600.
- [22] Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12):1410-1416.
- [23] Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, et al. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4):222-234.
- [24] Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9):979-986.

- [25] Harbour SN,Maynard CL,Zindl CL,et al. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2015,112(22):7061–7066.
- [26] Esfahani K,Miller WH. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade[J]. *N Engl J Med*,2017,376(20):1989–1991.
- [27] 李云,张成,许宇航,等. 肠道菌群影响免疫检查点抑制剂治疗癌症的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*,2018,34(2):310–316.
Li Y,Zhang C,Xu YH,et al. Research progress on impact of gut microbiota on cancer immunotherapy upon immune-checkpoint blockers [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2018,34(2):310–316.
- [28] Chaput N,Lepage P,Coutzac C,et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(6):1368–1379.
- [29] Dubin K,Callahan MK,Ren B,et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J]. *Nat Commun*,2016, 7:10391.
- [30] Faith JJ,Ahern PP,Ridaura VK,et al. Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice[J]. *Sci Transl Med*,2014, 6(220):220ra11.
- [31] Routy B,Gopalakrishnan V,Daillère R,et al. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2018,15(6):382–396.
- [32] Thompson JA,Schneider BJ,Brahmer J,et al. NCCN Guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities,version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020,18(3):230–241.
- [33] Abu-Sbeih H,Ali FS,Luo W,et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis [J]. *J Immunother Cancer*,2018,6(1):95.
- [34] Assarzadegan N,Montgomery E,Anders RA. Immune checkpoint inhibitor colitis:the flip side of the wonder drugs[J]. *Virchows Arch*,2018,472(1):125–133.
- [35] Zhang ML,Neyaz A,Patil D,et al. Immune-related adverse events in the gastrointestinal tract: diagnostic utility of upper gastrointestinal biopsies [J]. *Histopathology*, 2020,76(2):233–243.
- [36] Zhang ML,Deshpande V. Histopathology of gastrointestinal immune-related adverse events: a practical review for the practicing pathologist[J]. *Am J Surg Pathol*,2021 May 13.[E-pub ahead of print]
- [37] Karamchandani DM,Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective[J]. *J Clin Pathol*,2018,71(8):665–671.
- [38] Geukes Foppen MH,Rozeman EA,van Wilpe S,et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features,histology and response to management [J]. *ESMO Open*,2018,3(1):e000278.
- [39] Garcia-Neuer M,Marmarelis ME,Jangi SR,et al. Diagnostic comparison of CT scans and colonoscopy for immune-related colitis in ipilimumab-treated advanced melanoma patients[J]. *Cancer Immunol Res*,2017,5(4):286–291.
- [40] Kim KW,Ramaiya NH,Krajewski KM,et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013,200(5):W468–W474.
- [41] Barina AR,Bashir MR,Howard BA,et al. Isolated recto-sigmoid colitis: a new imaging pattern of ipilimumab-associated colitis[J]. *Abdom Radiol (NY)*,2016,41(2):207–214.
- [42] Rocha M,Correia de Sousa J,Salgado M,et al. Management of gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibitor[J]. *GE Port J Gastroenterol*,2019,26(4):268–274.
- [43] Dougan M,Wang Y,Rubio-Tapia A,et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis:expert review[J]. *Gastroenterology*,2021,160(4):1384–1393.
- [44] Puzanov I,Diab A,Abdallah K,et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors:consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*,2017,5(1):95.
- [45] Abu-Sbeih H,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.
- [46] Collins M,Soularue E,Marthey L,et al. Management of patients with immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis: a systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,18(6):1393–1403.
- [47] Haanen J,Carbone F,Robert C,et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2018,29:iv264–iv266.
- [48] Menzies AM,Johnson DB,Ramanujam S,et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*,2017,28(2):368–376.
- [49] Wang Y,Wiesnoski DH,Helmink BA,et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*,2018,24(12):1804–1808.