

帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎文献分析

李晓娟, 李 莎, 张爱武*

(内蒙古医科大学附属医院 药剂部, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 分析帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎发生情况、临床特点、治疗与转归情况,为临床治疗过程中免疫相关性肺炎的鉴别及处置提供参考。**方法** 检索PubMed、中国知网、维普数据库和万方数据库关于帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎的文献并进行分析。**结果** 帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎的个案报道共58例,男性42例,女性15例,1例性别不详;年龄40~91岁,中位年龄65岁;原发病非小细胞肺癌26例,黑色素瘤21例,结肠癌3例,肺多形性癌2例,小细胞肺癌、食管癌、肺大细胞神经内分泌癌、鼻咽癌、乳腺癌、胶质瘤各1例;单用帕博利珠单抗56例,联用卡铂、培美曲塞1例,联用卡铂、紫杉醇(白蛋白结合型)并联合放射治疗1例。免疫相关性肺炎(immune-checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)发生时间最短为1 d,最长为2年零2个月,中位时间12周。CIP主要临床症状呼吸困难、发热、咳嗽;影像学主要表现为GGOs、实变、结节、间质性改变。54例经停药和对症治疗好后转,8例死于CIP。好转后,4例患者再次给予帕博利珠单抗治疗,耐受性良好。**结论** 在帕博利珠单抗治疗过程中需关注患者的临床症状及肺部影像学特征,尽早识别免疫相关性肺炎,发生免疫相关性肺炎的患者需根据其严重程度不同予以相应的治疗手段,尤其对于重症患者应警惕其致命风险。

【关键词】 抗肿瘤药;免疫类;肺炎;药物相关不良反应;帕博利珠单抗

中图分类号: R665

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)04-0408-06

帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是一种可与程序性死亡蛋白-1(PD-1)受体结合的人源化单克隆抗体,可阻断PD-1受体与其配体PD-L1和PD-L2结合,从而解除对T细胞增殖和细胞因子生成的抑制作用,恢复T细胞抗肿瘤活性,从而增强免疫应答。该药于2014年9月获FDA批准上市,目前为止已获批适应证包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤等十余种恶性肿瘤。2018年7月在我国上市,CFDA批准用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤、PD-L1肿瘤比例分数(TPS)≥1%的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线单药治疗、联合培美曲塞和铂类化疗适用于EGFR阴性和ALK阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌一线治疗、联合卡铂和紫杉醇用于转移性鳞状非小细胞肺癌一线治疗及食管癌。值得注意的是PD-1抑制剂使恶性肿瘤患者广泛受益的同时,还会非特异性激活免疫系统引起离散毒性,由此引起相应器官出现炎症症状,即免疫相关

性不良反应(immune-related adverse events, irAEs)^[1]。免疫相关性肺炎(immune-checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)是一种常见的irAEs,发病率3%~5%^[2]。目前有关帕博利珠单抗引起的CIP案例国外报道多见,国内见相关报道6篇,本文对国内外发表的帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎的个案报道进行回顾性分析,以期为其不良反应的鉴别及处置提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

中文以“帕博利珠单抗”“肺炎”,英文以“pembrolizumab”“SCH- 900475”“Keytruda”“MK- 3475”“Lambrolizumab”“Pneumonia”“Pneumonias”“Pneumonitis”“Pneumonitides”等为检索词检索PubMed、中国知网、维普数据库和万方数据库(截至2021年3月),收集国内外公开发表的关于帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎的案例报道,共检索到171篇文献,通过查阅原文,剔除重复报道、系统评价、Meta分析、语种非中文和英文的报道,得到明确判定为帕

收稿日期:2021-12-21;修回日期:2022-07-25

第一作者:李晓娟(1986-),女,硕士,主管药师。研究方向:呼吸及感染性疾病合理用药。E-mail:949553410@qq.com

*通信作者:张爱武,女,理学硕士,主任药师。研究方向:药物不良反应监测。E-mail: nm_xiaowu@sina.com

博利珠单抗所致CIP且临床资料基本完整的个案报道48篇,共计58个案例。本文将重点整理其中33个病例的详细信息,并结合闫雪莲等^[30]的报道进行深入分析。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,阅读整理48篇案例报道,记录患者年龄、性别、用药原因、剂量、ADR发生时间、临床及影像学特征、治疗与转归等信息,并进行统计分析。

2 结果

2.1 患者性别及年龄分布

58例帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎个案中,男性42例(72.4%),女性15例(25.9%),1个案例性别不详(1.7%)。年龄40~91岁,中位年龄65岁,1个案例年龄不详,33个病例的主要临床资料见表1。

2.2 用药原因及剂量

用药患者中,非小细胞肺癌26例(腺癌17例、鳞癌5例),黑色素瘤21例,结肠癌3例,肺多形性癌2例,小细胞肺癌、食管癌、肺大细胞神经内分泌癌、鼻咽癌、乳腺癌、胶质瘤各1例。FDA说明书推荐剂量200 mg 每3周1次,国内说明书推荐剂量黑色素瘤2 mg/kg、非小细胞肺癌200 mg 每3周1次,可根据个体安全性和耐受性暂停或停药,但不建议增加或减少剂量。58个案例中17例无剂量资料,29例符合说明书推荐剂量,6例大于说明书推荐剂量,6例低于推荐剂量;3个案例用药频次(每2周1次)高于说明书推荐,27个案例用药频次不明确。

2.3 发生不良反应时间

44个案例记录了发生药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的时间,CIP发生时间最短为1 d,最长为2年,中位时间12周。22号病例接受帕博利

珠单抗治疗前曾接受纳武利尤单抗治疗28个月,首次帕博利珠单抗用药3周后出现CIP相关症状。

2.4 临床及影像学特征

55例患者有临床症状描述,主要表现为呼吸困难27例(27/55, 49.1%)、发热23例(23/55, 41.8%)、咳嗽17例(17/55, 30.9%)、干咳10例(10/55, 18.2%),6例患者无临床症状(6/55, 10.9%);19个病例资料显示白细胞和/或C反应蛋白升高;57个病例有影像学特征描述,主要表现为肺部磨玻璃影(ground-glass opacity, GGOs)26例(26/57, 45.6%)、实变24例(24/57, 42.1%)、结节8例(8/57, 14.0%)、间质性改变7例(7/57, 12.3%)、胸腔积液5例(5/57, 8.8%)。

2.5 治疗与转归

4例患者未经药物干预症状缓解;1例诱发结核患者经抗结核治疗病情好转,并再次用药,耐受性良好;单用激素治疗17例,15例症状及影像学明显改善,1例稳定未进展,1例死于原发病;20例病例采取抗生素联合激素治疗,其中12例病例是在抗生素单药治疗无效后加用激素迅速缓解,最终13例好转并有1例患者再次用药耐受良好,4例死于CIP,2例死于原发病,1例未随访;1例患者在只接受抗生素治疗后死于CIP;激素联合环磷酰胺1例(死亡),激素联合英夫利昔单抗2例(死亡),他克莫司联合环磷酰胺1例(好转),激素联合免疫球蛋白2例(好转),激素联合吗替麦考酚酯转为激素联合英夫利昔单抗1例(好转),激素、英夫利昔单抗、环磷酰胺三联治疗1例(死亡);另有1例死亡病例先后接受抗生素、抗病毒、抗真菌及激素口服和静脉给药,但病情持续恶化最终死于CIP。

2.6 再次用药情况

4个案例在CIP好转后再次给药,均耐受性良好;12个病例明确表述未再次用药;3个病例永久停药;其余病例是否恢复治疗不明确。

表1 33例帕博利珠单抗所致CIP患者的主要临床资料

病例编号	年龄(岁)	性别	原发疾病	用药剂量	出现CIP时间	临床表现	影像学表现	干预措施	转归
1 ^[3]	65	女	黑色素瘤	-	1年	咳嗽白痰无发热	实变、淋巴结肿大	抗生素(无效)、激素IV	好转
2 ^[4]	65	女	黑色素瘤	2 mg/kg every 3 weeks	9周	疲劳、口干、痰中带血、无咳嗽	阴影、浸润	停药、抗结核	好转
3 ^[5]	61	男	肺腺癌	-	4个周期后	呼吸困难	实变	激素	好转
4 ^[5]	68	男	肺腺癌	-	2个周期后	呼吸困难	GGOs、实变、DAD	激素联合环磷酰胺	死亡

表1 33例帕博利珠单抗所致CIP患者的主要临床资料(续)

病例编号	年龄(岁)	性别	原发疾病	用药剂量	出现CIP时间	临床表现	影像学表现	干预措施	转归
5 ^[6]	75	男	黑色素瘤	-	2年	呼吸困难	实变	激素,减量后再次加重,抗生素、联合吗替麦考酚酯未见好转,停吗替麦考酚酯联合英夫利昔单抗	好转
6 ^[7]	40	男	黑色素瘤	-	1年	无症状	多发结节	激素	好转
7 ^[7]	44	男	黑色素瘤	-	10个月	无症状	多发结节	停药,无药物干预	好转
8 ^[8]	67	女	肺腺癌	-	11个周期后	呼吸困难、胸痛、发热	实变	抗生素(无效)、激素	死亡
9 ^[9]	67	女	肺腺癌	200 mg	4个周期后	无症状	GGOs和实变	激素	好转
10 ^[10]	75	男	黑色素瘤	-	1个周期后	发热、呼吸困难、气促、氧饱和度低	实变、GGOs、间肺改变	抗生素(无效)、激素	好转
11 ^[11]	69	女	NSCLC	-	7个周期后	呼吸困难	马赛克征、GGOs	激素缓解不明显	稳定
12 ^[12]	63	男	肺鳞癌	200 mg every 3 weeks	3周	呼吸急促、浓痰	多灶性肺炎和黏液嵌塞、支气管扩张	激素、抗真菌	好转
13 ^[13]	62	女	肺鳞癌	200 mg every 3 weeks	12个周期后	咳嗽、呼吸急促	GGOs、实变、轻度支气管扩张	激素	好转
14 ^[14]	73	女	NSCLC	2 mg/kg every 3 weeks	8周	呼吸困难	弥漫性实变、支气管充气征、碎石路征	激素	好转
15 ^[15]	57	男	转移性黑色素瘤	200 mg every 3 weeks	完成32周期10个月	呼吸困难、干咳、运动耐力降低	间质性肺纹理、蜂窝状改变、肺纤维化改变	激素缓解不明显连用尼达尼布抗纤维化	部分缓解
16 ^[16]	73	男	肺多形性癌	200 mg every 3 weeks	14 d	-	空洞、间质改变	停药,无药物干预	好转
17 ^[17]	53	女	胶质瘤	-	2个周期后	呼吸急促、低氧血症	GGOs、马赛克影	激素	好转
18 ^[18]	78	男	肺鳞癌	-	2个周期后	-	原有GGOs加重	激素	好转
19 ^[19]	76	男	肺腺癌	2 mg/kg every 3 weeks	15周	干咳	弥漫性小结节、弥漫性毛细支气管炎	抗生素(无效)、LABA、LAMA、ICS	好转
20 ^[20]	91	男	肺腺癌	100 mg	2 d	发热、咳嗽、气促	左肺下叶背段肿块较前增大、伴周围肺不张、炎性渗出	抗生素联合激素	好转
21 ^[21]	61	男	黑色素瘤	2 mg/kg	38周期后	咳嗽、呼吸困难	GGOs、实变	激素、吸入血管活性肽	好转
22 ^[22]	75	男	肺腺癌	-	21 d	严重乏力、肌痛、大量出汗、心悸、视力模糊和复视	-	激素、英夫利昔单抗	死亡
23 ^[23]	-	-	肺腺癌	4.5 mg/kg	35 d	气促、氧饱和度低	放射性肺炎复发	激素	死于原发病
24 ^[24]	61	男	肺腺癌	200 mg every 3 weeks	9周	气促、胸痛	间质纤维化改变加重、伴有胸膜下网状结构、严重蜂窝样结构、GGOs	抗生素、激素	死亡
25 ^[25]	59	男	NSCLC	200 mg every 3 weeks	21 d	呼吸困难	GGOs和实变	激素(无效)、他克莫司+环磷酰胺	好转
26 ^[26]	55	男	肺腺癌	100 mg every 3 weeks	24周	咯血、呼吸急、无发热	实变、空洞	抗生素(无效)、激素	死亡

表1 33例帕博利珠单抗所致CIP患者的主要临床资料(续)

病例编号	年龄(岁)	性别	原发疾病	用药剂量	出现CIP时间	临床表现	影像学表现	干预措施	转归
27 ^[27]	52	男	小细胞肺癌	200 mg	3 d	呼吸困难、干咳、低热	之前放疗区域实变、GGOss	激素	好转
28 ^[28]	77	男	肺鳞癌	200 mg q20d	30周	发热、咳嗽咳痰、胸闷	轻度间质改变//间质改变	抗生素、激素	未随访
29 ^[29]	64	男	肺鳞癌	120 mg every 3 weeks	17 d	发热、咳嗽、呼吸困难	GGOss、胸腔积液	抗生素(无效)、激素	好转
30 ^[30]	61	男	肺腺癌	200 mg every 3 weeks	30周	咳嗽、咳黄痰、发热	多发斑片状及网格状高密度影	激素+抗生素+人免疫球蛋白	好转
31 ^[31]	85	男	黑色素瘤	2 mg/kg	3周期后	肌痛、咳嗽、疲劳	GGOs、气道扭曲、结节、小叶间隔增厚、支气管壁增厚、支气管扩张	抗生素(无效)、激素	死于原发病
32 ^[32]	73	男	黑色素瘤	200 mg every 3 weeks	30周	咳嗽咳痰、气促、发热	絮状、棉质高密度影	抗生素治疗气促缓解但发热和影像学无改善,加激素缓解迅速	好转
33 ^[33]	65	女	肺腺癌	200 mg every 3 weeks	5 d	畏寒发热、全身肌肉酸痛、右膝关节疼痛	条索灶、斑片纤维灶、纵隔淋巴结肿大	抗生素+抗病毒(无效)、激素	好转

3 讨论

虽然抗PD-1药物总体上比传统化疗药物的毒性小,但免疫相关不良反应涉及全身各个脏器系统^[2],主要有免疫治疗相关皮肤毒性、胃肠道毒性、肝脏毒性、内分泌疾病、肺炎、骨骼肌肉毒性以及罕见的免疫治疗相关毒性(神经系统毒性、心脏毒性、眼毒性、肾毒性)。

文献报道^[34]PD-1抑制剂单药治疗时CIP发生率为2.7%,重症(≥ 3 级)发生率为0.8%,而联合治疗CIP发生率6.6%,显著高于单药治疗;PD-1抑制剂治疗非小细胞肺癌,CIP总体发生率及重症发生率都更高,分别为4.1%和1.8%;而在黑色素瘤患者中的发生率分别是1.6%和0.2%。但也有研究^[35]显示CIP重症发生率在不同肿瘤患者间无显著性差异,但非小细胞肺癌患者的病死率更高。另一项纳入13项原始研究的荟萃分析^[36]纳入了1518名接受帕博利珠单抗治疗的患者,统计结果显示CIP发生率3.1%,重症CIP发生率2.2%。本文统计显示男性患者比例高于女性,但并无相关研究显示CIP发生率存在性别差异。

CIP发生时间各不相同,不易提前防范,联合治疗的患者CIP发病似乎更早;其临床症状和影像学也不具有特异性,给诊断和治疗带来一定困难,本文总结常见症状呼吸困难(49.1%, 27/55)、发热(41.8%, 23/55)、咳嗽(30.9%, 10/55)等与文献报道^[35]基本一致;影像学方面GGOs几乎出现在半数患者的报告中,提醒临床工作者对接受帕博利珠单

抗治疗的患者新发上述症状及影像学改变,或原有症状加重时,需谨慎对待,尤其病情较重或进展较快的患者。此外,患者的既往病史也可能引发特殊类型的CIP,本文31号病例有哮喘病史,接受一次免疫治疗后出现呼吸急促,血常规嗜酸粒细胞升高,痰培养见烟曲霉,诊断为过敏性支气管肺曲霉病,及时抗真菌治疗好转后在密切监测下恢复了免疫治疗。14号病例虽未显示有结核病史,但在免疫治疗7个疗程后出现疲劳、痰中带血情况,支气管BALF灌洗液送检Xpert呈阳性(非利福平耐药型),BALF液培养见结核分枝杆菌,经支气管肺活检标本显示大量干酪样坏死,后经规范抗结核治疗后好转,且再次接受了两个疗程的免疫治疗。有文献报道^[37,38]使用PD-1/PD-L1抑制剂致结核复发的病例,有结核病史和结核高发地区患者需严密监测和排查,及时发现免疫治疗引起的结核复发十分必要。

美国临床肿瘤协会在2018年发布的免疫相关不良反应管理指南为免疫检查点抑制剂导致的肺毒性管理提供了指导意见^[35]。根据不良反应分级和患者对干预措施的个体化反应调整不同的治疗措施,1级CIP停药观察,缓解后可继续免疫治疗,症状持续可按2级事件处理;2级CIP停药并接受激素治疗(泼尼松1~2 mg/kg/d并逐渐减量),总疗程4~6周,抗生素可以经验性应用,48 h~72 h评估疗效;重症CIP(≥ 3 级)需永久停药同时开始激素(泼尼松龙1~2 mg/kg/d)静脉注射治疗,48 h后无改善,可加用英夫利昔单抗5 mg/kg或吗替麦考酚酯1 g bid静脉注射或人免疫球蛋白5 d或环磷酰胺。本文中12个

病例是在经验应用抗生素无效后开始激素治疗并迅速缓解,证实了激素在CIP治疗中价值。原始文献中有明确ADR分级的仅11个病例:1级肺炎1例、3级肺炎7例、4级2例、5级1例。3、4、5级各有1例患者死于CIP,病例15(5级)仅经验性抗生素治疗无效而遗憾死亡,对CIP快诊断、准分级、早治疗对重症患者至关重要。

与既往报道相比^[30],仅仅一年多的时间再次检索此内容病例数增加近一倍(25例),年龄范围和原发疾病构成也发生了明显变化,之前的报道中黑色素瘤是第一位,而本文中肺癌患者比例明显增加,总病例数最多。可见随着该药品的广泛应用,CIP越来越多见,临床表现也越来越多样,各学科医生都应提高警惕,增强认识,尽早辨别CIP的发生启动治疗,降低患者病死率。

参考文献

- [1]唐淑慧,李丽,侯黎莉.PD-1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J].临床与病理杂志,2021,41(3):720-725
- [2]倪军,张力.肿瘤免疫治疗相关不良反应研究进展[J].中华内科杂志,2021,60(1):84-89
- [3]Dliw M, Megri M, Shahoub I, et al. Pembrolizumab reactivates pulmonary granulomatosis[J]. Respir Med Case Rep, 2017, 28(22):126-129
- [4]He W, Zhang X, Li W, et al. Activated pulmonary tuberculosis in a patient with melanoma during PD-1 inhibition: a case report[J]. Onco Targets Ther, 2018, 24(11):7423-7427
- [5]Oda K, Kato K, Nakamura M, et al. Surface marker profiles on lung lymphocytes may predict the mechanism of immune-mediated pneumonitis triggered by tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer patients treated with pembrolizumab[J]. Lung Cancer, 2018, 11(8):171-172
- [6]Ortega SG, Jahn K, Savic S, et al. Treatment of mycophenolate-resistant immune-related organizing pneumonia with infliximab[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1):85
- [7]Pradère P, Boutros C, Scoazec JY, et al. Pulmonary nodules and immunotherapy: disease progression or toxicity of anti-PD1/anti-PDL1 checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2018, 93(6):144-146
- [8]Shea M, Rangachari D, Hallowell RW, et al. Radiologic and autopsy findings in a case of fatal immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis[J]. Cancer Treat Res Commun, 2018, 15(6):17-20
- [9]Sugano T, Seike M, Noro R, et al. A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab[J]. Onco Targets Ther, 2018, 17(11):5879-5883
- [10]Beatty FE, Bingham LK, Gonzalez MA. A flitting pneumonia in a patient with advanced melanoma[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2019, 80(10):614-615
- [11]Blanchard A, Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. Curr Oncol, 2019, 26(4):e571-e573
- [12]Donato AA, Krol R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presumably unmasked by PD-1 inhibition[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(2):e227814
- [13]Fujita T, Hayama N, Kuroki T, et al. Pembrolizumab-induced interstitial lung disease following thoracic surgery in a patient with non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(11):2179-2182
- [14]Marvisi M, Ramponi S, Balzarini L, et al. A "crazy paving" pattern on CT scan in a patient treated with pembrolizumab[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(3):242-245
- [15]Nguyen M, Islam MR, Lim SW, et al. Pembrolizumab induced ocular hypotony with near complete vision loss, interstitial pulmonary fibrosis and arthritis[J]. Front Oncol, 2019, 23(9):944
- [16]Tokuyasu H, Ishikawa S, Sakai H, et al. Single pembrolizumab treatment causing profound durable response in a patient with pulmonary pleomorphic carcinoma[J]. Respir Med Case Rep, 2019, 28(6):e100879
- [17]Vu A, Vassallo R, Ryu JH. Exacerbation of previously undiagnosed bird fancier's lung by pembrolizumab therapy[J]. Chest, 2019, 155(4):e79-e82
- [18]Yamakawa H, Oba T, Ohta H, et al. Nintedanib allows retreatment with atezolizumab of combined non-small cell lung cancer/idiopathic pulmonary fibrosis after atezolizumab-induced pneumonitis: a case report[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1):156
- [19]Yamaya T, Hee HM, Aoyagi T, et al. Pembrolizumab-associated bronchiolitis in an elderly lung cancer patient required the treatment with an inhaled corticosteroid, erythromycin and bronchodilators[J]. Respir Med Case Rep, 2019, 27(28):e100866
- [20]杨彦伟,王伟兰.1例帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎的病例分析[J].中国药物应用与监测,2019,16(2):119-121
- [21]Frye BC, Meiss F, Bubnoff D, et al. Vasoactive intestinal peptide in checkpoint inhibitor-induced pneumonitis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(26):2573-2574
- [22]Fuentes AJ, Peinado P, Guevara HK, et al. Fatal autoimmune storm after a single cycle of anti-PD-1 therapy: a case of lethal toxicity but pathological complete response in metastatic lung adenocarcinoma[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2020, 15(S1):3658-3876
- [23]Itamura H, Ohguri T, Yahara K, et al. Pembrolizumab-induced radiation recall pneumonitis after the resolution of typical asymptomatic radiation pneumonitis[J]. J Uoeh, 2020, 42(3):261-266
- [24]Gemmill JA, Sher A. Anti-PD-1-related exacerbation of interstitial lung disease in a patient with non-small cell lung cancer: a case presentation and review of the literature[J]. Cancer Invest, 2020, 38(6):365-371
- [25]Utsumi H, Araya J, Okuda K, et al. Successful treatment of

- steroid- refractory immune checkpoint inhibitor- related pneumonitis with triple combination therapy: a case report[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, **9**(10): 2033-2039
- [26] Wang R, Li K, Pi J, et al. Cavitation and fatal hemoptysis after immunotherapy for advanced lung adenocarcinoma: a case report[J]. *Thorac Cancer*, 2020, **11**(9): 2727-2730
- [27] Wang YY, Tian XC, Zhu L, et al. Concomitant radiation recall dermatitis and radiation recall pneumonitis induced by pembrolizumab[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, **15**(10): e160-e162
- [28] 胡晓迪, 宋吉哲, 马桂凯. 肺癌应用帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎不良反应1例并文献复习[J]. *中国保健营养*, 2020, **30**(21): 13-14
- [29] 黄贵东, 廖露琴, 朱玲, 等. 肺癌患者使用帕博利珠单抗致免疫相关肺炎的药学监护[J]. *中南药学*, 2020, **18**(8): 1418-1421
- [30] 闫雪莲, 黄茜, 葛楠, 等. 帕博利珠单抗致免疫检查点抑制剂相关肺炎临床及文献病例分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, **22**(11): 631-637
- [31] Kethireddy N, Thomas S, Bindal P, et al. Multiple autoimmune side effects of immune checkpoint inhibitors in a patient with metastatic melanoma receiving pembrolizumab[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, **27**(1): 207-211
- [32] Ma Q, Yang L, Gu F. Immunotherapy-related pneumonitis and bacterial pneumonia after the successful treatment of metastatic malignant melanoma with pembrolizumab: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, **100**(1): e24018
- [33] 顾永丽, 孙增先. 帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎和心肌炎1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, **40**(2): 155-157
- [34] Nishino M, Giobbie HA, 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
- [35] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. 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
- [36] Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*. 2018, **360**(14): 793
- [37] Lee JJ, Chan A, Tang T. Tuberculosis reactivation in a patient receiving anti-programmed death-1 (PD-1) inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma[J]. *Acta Oncol*, 2016, **55**(4): 519-520
- [38] Picchi H, Mateus C, Chouaid C, et al. Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, **24**(3): 216-218

(上接第407页)

儿童青少年人群及其监护人的健康宣教, 增加就诊意识, 不要因为羞耻对精神障碍视而不见, 尤其是学龄前及学龄儿童的心理状态不容忽视^[4]。同时正确对待儿童青少年精神障碍疾病, 将其视为一次“精神感冒”, 不要因此感到羞耻。早发现、早干预, 为儿童青少年的精神世界保驾护航, 是每一个医务工作者的责任, 是每一个社会人的责任。为儿童青少年的精神世界保驾护航, 任重而道远。

参考文献

- [1] Erskine HE, Baxter AJ, Patton G, et al. The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents [J]. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2017, **26**(4): 395-402
- [2] Membride H. Mental health: early intervention and prevention in children and young people [J]. *British Journal of Nursing* (Mark Allen Publishing), 2016, **25**(10): 552-554
- [3] Bramanis C. Enhancing the care of children and young people with mental health issues [J]. *Nursing Children and Young People*, 2019, **31**(6): 28-31
- [4] Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review [J]. *Social Science & Medicine* (1982), 2013, **90**: 24-31
- [5] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *The Lancet Psychiatry*, 2019, **6**(3): 211-224
- [6] 刘杰. 1280例精神障碍患儿住院临床资料分析[J]. *中国初级卫生保健*, 2021, **35**(4): 79-82
- [7] 彭丹妮. 中国首个儿童青少年精神障碍流调报告出炉! 告诉了我们什么? [N]. *中国新闻周刊*, 2021-12-13(1024)
- [8] 甄龙, 徐改玲, 王长虹, 等. 河南省某两所中学初中生精神障碍检出状况调查[J]. *中国社会医学杂志*, 2021, **38**(2): 180-183
- [9] Kieling C, Baker H, Belfer M, et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action [J]. *Lancet* (London, England), 2011, **378**(9801): 1515-1525
- [10] Klitzing KV, Döhnert M, Kroll M, et al. Mental disorders in early childhood [J]. *Deutsches Arzteblatt International*, 2015, **112**(21-22): 375-386
- [11] Guilherme VP, Giovanni AS, Luisa SS, et al. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents [J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2015, **56**(3): 345-365
- [12] 王学义. 让儿童青少年拥有一颗健康的心——低龄化心理障碍的成因与对策[J]. *心理与健康*, 2022(2): 4-6
- [13] 潘志峰. 内蒙古自治区第七次全国人口普查主要数据情况[DB/OL]. 内蒙古自治区统计局. 2021-05-20/2021-12-17
- [14] 本刊编辑部. 帮助儿童青少年积极健康成长[J]. *人民教育*, 2021(23): 25