

· 个案深度研究 ·

肿瘤免疫治疗致免疫性输尿管炎及膀胱炎 1 例的诊治报告与分析

王佳楠¹, 高 睿¹, 宫玉芳², 李 明²

(1. 山东第二医科大学 临床医学院, 山东潍坊 261042; 2. 山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院)风湿免疫科, 山东潍坊 261041)

Immune-related ureteritis and cystitis induced by immune checkpoint inhibitor therapy: a case report and literature review

WANG Jianan¹, GAO Rui¹, GONG Yufang², LI Ming²

(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261042; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Weifang People's Hospital, Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China)

ABSTRACT: **Objective** Immune-related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs) have garnered increasing attention. Urologic irAEs are uncommon, and cases involving both the ureter and bladder are particularly rare. This article reports such a case to provide insights into the recognition and management of urologic irAEs. **Methods** The detailed diagnosis and treatment of a case were reported and its clinical characteristics were analyzed in the context of the relevant literature. **Results** The 54-year-old patient with lung adenocarcinoma developed increased urinary frequency, urgency, dysuria, and lower back pain after four cycles of Sintilimab treatment. Cystoscopy revealed an “interstitial cystitis-like” appearance. After infectious and neoplastic etiologies were excluded, the patient was diagnosed with immune-related ureteritis/cystitis (CTCAE grade 3). The patient was treated with systemic corticosteroids [methylprednisolone 0.8 mg/(kg/d), tapered gradually] combined with mycophenolate mofetil (1.5 g/d). Notably, cystitis resolved rapidly without recurrence, while ureteritis recurred twice during steroid tapering, suggesting differential steroid sensitivity between the two sites. After the tapering rate (≤ 2 mg/week) was adjusted and immunosuppressant therapy was prolonged, complete remission was achieved. **Conclusion** This is the first reported case of Sintilimab-related urinary irAEs, the first to detail differential treatment responses between bladder and ureters, and the first to employ mycophenolate mofetil in this context. The findings indicate that resolution of bladder symptoms does not indicate complete urinary tract inflammation control, more cautious steroid tapering is needed when ureters are involved, mycophenolate mofetil is safe and effective for urinary irAEs, and immune-related cystitis can present with an “interstitial cystitis-like” appearance under cystoscopy. In the absence of a biopsy, its rapid response to immunosuppressive therapy can serve as an important basis for retrospective diagnosis.

KEY WORDS: immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; ureteritis; cystitis; Sintilimab

摘要: **目的** 免疫检查点抑制剂(ICIs)引发的免疫相关不良反应(irAEs)日益受到关注。泌尿系统 irAEs 少见,同时累及输尿管和膀胱的 irAEs 病例罕有报道。本文报告 1 例以为泌尿系 irAEs 的识别与诊治提供参考。**方法** 报道 1 例患者详细诊治经过并结合文献分析其临床特点。**结果** 该 54 岁肺癌患者接受信迪利单抗治疗 4 个疗程后,出现尿频、尿急、尿痛及腰痛,膀胱镜下呈“类间质性膀胱炎”表现,经排除感染和肿瘤因素后诊断为免疫性输尿管炎/膀胱炎(CTCAE 3 级)。给予糖皮质激素[甲泼尼龙 0.8 mg/(kg/d)起始,逐渐减量]联合吗替麦考酚酯(1.5 g/d)治疗。治疗中发现膀胱炎迅速缓解且未复发,而输尿管炎在激素减量时反复复发两次,提示两部位存在不同的激素敏感性。经调整减量速度(≤ 2 mg/周)并延长免疫抑制剂疗程后,患者完全缓解。**结论** 本病例首次报道信迪利单抗相关泌尿系统 irAE、详细记录膀胱与输尿管的不同治疗反应,初次探索了应用吗替麦考酚酯联合治疗。临床启示:①膀胱症状缓解不代表全尿路炎症控制,需持续监测输尿管;②输尿管受累时需更谨慎的激素减量策略;③吗替麦考酚酯在泌尿系统 irAE 中安全有效;④免疫性膀胱炎镜下可呈“类间质性膀胱炎”表现,在无活检条件下,其对免疫抑制治疗的迅速应答可作为反证诊断的重要依据。

关键词: 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应;输尿管炎;膀胱炎;信迪利单抗**中图分类号:** R979.5;R693.3;R694.3**文献标志码:** A**DOI:** 10.12483/j.issn.1009-8291.202512024**CSTR:** 32408.14.j.CN61-1374.202512024**收稿日期:** 2025-12-07**修回日期:** 2026-03-06**通信作者:** 李明,主任医师,研究生导师。E-mail: lalwlm@sdsu.edu.cn**作者简介:** 王佳楠,硕士研究生,住院医师。研究方向:罕见免疫疾病诊疗。E-mail: wangjianan211@163.com

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)作为肿瘤治疗领域的突破性手段,已广泛应用于晚期肺癌患者,显著改善了患者的生存预后。然而,随着 ICIs 在临床中的普及,其引发的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)日益受到关注。ICIs 通过抑制免疫检查点,激活机体免疫系统以增强抗肿瘤应答,但免疫过度激活也可能攻击正常组织,从而诱发 irAEs^[1]。研究数据显示,接受 ICIs 单药治疗的患者中,约 24% 发生单一 irAE,9.3% 出现多个 irAEs^[2]。从受累器官分布来看,irAEs 具有一定特异性,最常见为皮肤毒性,其次累及胃肠道和内分泌系统,泌尿系统 irAEs 则相对少见,发生率<1%,主要表现为急性肾损伤和肾炎^[3]。经 PubMed 和中国知网检索(截至 2025 年 12 月,检索词:“immune checkpoint inhibitors”AND “cystitis”/“ureteritis”),全球报道的 ICIs 相关膀胱炎病例约 20 例,输尿管炎病例不足 10 例,同时累及两者的病例仅 2 例^[4]。ICIs 相关膀胱炎于 2017 年首次报道,临床表现为膀胱刺激症状,影像学显示膀胱壁增厚,病理提示 T 细胞浸润^[5]。输尿管炎更罕见,表现为腰痛及输尿管扩张,治疗主要依靠糖皮质激素,但剂量和减量策略无统一标准;联合免疫抑制剂的治疗经验有限。两部位同时受累且呈现不同治疗反应的病例未见报道。本文报道 1 例罕见的 irAEs 病例,其主要临床价值在于:①观察到患者膀胱和输尿管同时受累,且对治疗呈现出显著的异质性反应(膀胱炎迅速缓解,而输尿管炎表现出易复发倾向),丰富了既往文献对该病的认知;②我们在复杂泌尿系统 irAEs 中,尝试使用糖皮质激素联合吗替麦考酚酯进行干预的初步诊疗体会。这些临床实践经验有望为未来制定个体化的激素减量及二线免疫抑制方案提供有益的参考依据。③本病例患者膀胱炎镜下表现类似间质性膀胱炎,后续按免疫性膀胱炎治疗好转,提示我们免疫性膀胱炎可能有“类间质性膀胱炎”的表现特点。

1 病例报告

患者女性,54 岁,本文报导的患者原发病治疗及泌尿系统免疫相关不良反应(irAEs)发生、复发与管理的临床时间轴如图 1 所示。患者既往于 2021 年 4 月因发现肺结节 2 月行左侧上叶肺切除术,术后病理诊断肺腺癌(T2N2M0,ⅢA 期),并接受培美曲塞联合卡铂方案辅助化疗,共 4 个周期,于 2021 年 8 月结束治疗,未接受放疗。2024 年 3 月出现右肺转移并调整系统治疗(培美曲塞联合顺铂化疗 4 周期)。2025 年 2 月复查提示病情进展,予信迪利单抗 200 mg(每 3 周 1 次)治疗,共 4 周期。回顾患者应用免疫治疗前的症状、影像学及尿常规检查,均未提示输尿管炎、膀胱炎等泌尿系统异常。患者既往有甲状腺功能减退病史,否认肾炎、膀胱炎、自身免疫性疾病及盆腔放疗史。

患者在完成信迪利单抗治疗第 4 周期后(2025 年 5 月)出现肉眼血尿、尿频尿急尿痛及腰痛等症状。2025 年 7 月于当地医院就诊,尿常规提示:潜血 2+,蛋白质 2+,红细胞 2583 个/ μ L,白细胞 555 个/ μ L;尿培养结果为阴性;C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)76.3 mg/L,血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)87 mm/h;免疫球蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)及抗核抗体谱均未见明显异常。2025 年 7 月在当地医院的泌尿系计算机断层扫描(computed tomography, CT)示:双侧肾盂略扩张,双侧输尿管壁增厚,左侧输尿管下段管壁周围毛糙,膀胱充盈欠佳、壁增厚,不排除膀胱炎(见图 2A、图 3A)。患者初始接受哌拉西林 4.5 g(每 8 h 1 次)抗感染及止痛治疗 3 d 后症状好转,停药半月后上述症状再次复发。再次予相同剂量哌拉西林抗感染治疗 7 d,症状无改善。2025 年 7 月行膀胱镜检查,见尿道通畅,膀胱各壁可见毛细血管迂曲扩张;膀胱内注水维持 5 min 后观察,可见 Hunner 斑及落雪征,符合间质性膀胱炎镜下表现。因膀胱黏膜高度充血、出血风险较高,且患者拒绝创伤性检查,故未进行膀胱活检。

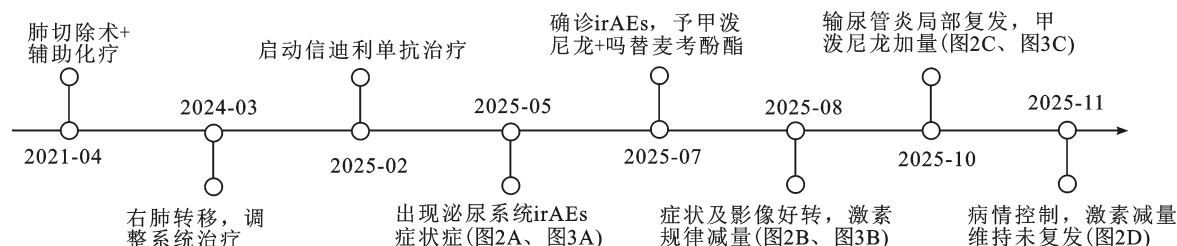
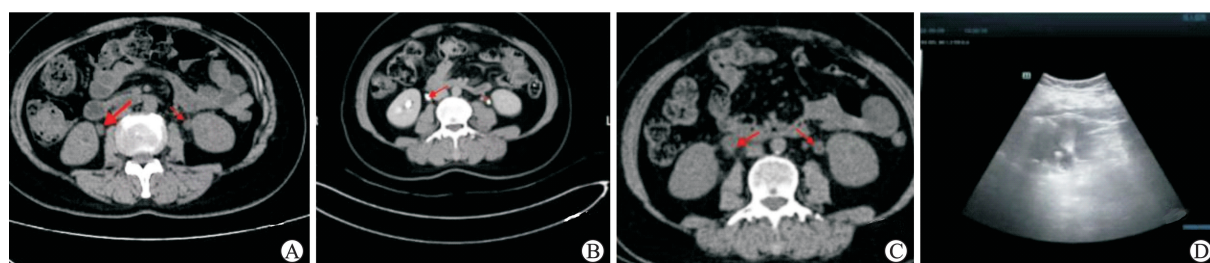


图 1 患者原发病治疗及泌尿系统免疫相关不良反应(irAEs)发生、复发与管理的临床时间轴

我们针对本病例进行了系统性鉴别诊断:患者否认盆腔放疗史,可排除放射性膀胱炎;尿培养阴性且

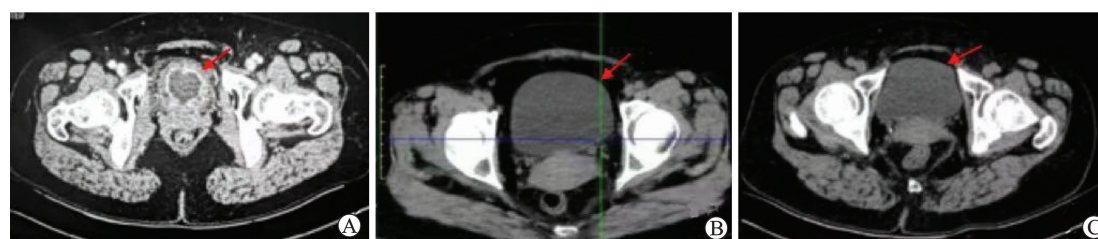
抗感染治疗无效,可排除感染;影像学显示膀胱壁及输尿管壁呈弥漫性均匀增厚(非占位性病变),且激素治疗后迅速恢复正常,此治疗反应不符合肿瘤的生物行为,可排除肿瘤浸润或转移;抗核抗体、ANCA 等自身免疫指标均阴性,可排除其他自身免疫性疾病。患者既往化疗方案为培美曲塞联合卡铂,该方案无明确致膀胱炎不良反应证据,且化疗结束已 3 年余,可排除化疗药物迟发性损伤,未使用环磷酰胺等可致膀胱炎的烷化剂,可排除药物性膀胱炎。虽膀胱镜下可见间质性膀胱炎表现,但本病例急性起病、具有明确时间相关性、对激素联合免疫抑制剂治疗反应显著,不符合原发性间质性膀胱炎的慢性病程特点,可资鉴别。经多学科会诊,综合患者症状出现于信迪利单抗治疗后(明确时间相关性)、尿常规白细胞升高而培养阴性、影像学及膀胱镜提示无菌性炎症等证

据,考虑为泌尿系统免疫相关不良反应(CTCAE 5.0 分级为 3 级)。参考 irAEs 管理指南对中重度 irAEs 的推荐[糖皮质激素起始剂量 $0.5 \sim 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],结合患者体重 50 kg 及病情严重程度,给予甲泼尼龙 $0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (即 $40 \text{ mg}/\text{d}$)静脉滴注,联合吗替麦考酚酯 $1.5 \text{ g}/\text{d}$ (0.75 g 口服 2 次/ d ,参考自身免疫性疾病常规治疗剂量),并予膀胱灌洗治疗。治疗 3 d 后,患者尿频、尿急、尿痛尿路刺激征及腰痛症状明显减轻;甲泼尼龙 $40 \text{ mg}/\text{d}$ [$0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]静脉滴注共 14 d 后,调整为 $30 \text{ mg}/\text{d}$ [$0.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]静脉滴注 3 d,随后过渡为口服治疗并出院。2025 年 8 月复查尿常规:尿潜血+,蛋白质-,红细胞 $612.5 \text{ 个}/\mu\text{L}$,白细胞 $612.5 \text{ 个}/\mu\text{L}$;CRP $3.8 \text{ mg}/\text{L}$,ESR $10 \text{ mm}/\text{h}$,同期复查泌尿系 CT 示膀胱充盈可,膀胱壁未见明显增厚,双侧输尿管未见扩张(见图 2B、图 3B)。



A:2025 年 5 月(信迪利单抗治疗 4 个疗程后初次发病),泌尿系 CT 平扫+增强显示:双侧输尿管壁增厚(以左侧为著),左侧输尿管盆腔段周围脂肪间隙模糊;B:2025 年 8 月(甲泼尼龙联合吗替麦考酚酯治疗 2 周后),泌尿系 CT 平扫+增强显示:双侧输尿管未见扩张,管壁厚度恢复正常,周围脂肪间隙清晰;C:2025 年 10 月(激素减量至 12 mg 时复发),腹部 CT 平扫显示:双侧输尿管扩张,管壁增厚,周围脂肪间隙模糊;D:2025 年 11 月(激素加量治疗 4 周后),彩色多普勒超声显示:双侧输尿管未见扩张,管壁回声正常。

图 2 泌尿系统 irAEs 病程中输尿管影像学演变



A:2025 年 5 月(信迪利单抗治疗 4 个疗程后初次发病),泌尿系 CT 平扫+增强显示:膀胱充盈欠佳,膀胱壁弥漫性增厚(约 8 mm);B:2025 年 8 月(甲泼尼龙联合吗替麦考酚酯治疗 2 周后),泌尿系 CT 平扫+增强显示:膀胱充盈良好,膀胱壁厚度恢复正常(约 3 mm);C:2025 年 10 月(激素减量至 12 mg 时输尿管炎复发但膀胱炎未复发),腹部 CT 平扫显示:膀胱充盈良好,膀胱壁厚度正常,未见增厚。

图 3 泌尿系统 irAEs 病程中膀胱影像学演变

出院后患者口服甲泼尼龙 $36 \text{ mg}/\text{d}$ [$0.72 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],每周减量 4 mg ;3 周后复查时减至 $24 \text{ mg}/\text{d}$ [$0.48 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],后调整为每周减量 2 mg ;当减至 $0.24 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (即 $12 \text{ mg}/\text{d}$)时出现腰痛加重,复查 CT 示输尿管炎复发但膀胱炎未复发。鉴于此次为局部复发且炎症指标仅轻度升高,将

甲泼尼龙加量至 $0.40 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (即 $20 \text{ mg}/\text{d}$),同时联合吗替麦考酚酯 $1.5 \text{ g}/\text{d}$ 。出院后 1 月门诊复查时,甲泼尼龙减至 $24 \text{ mg}/\text{d}$,无尿频、尿急、尿痛等不适;尿常规示:潜血+,蛋白质-;CRP $3.2 \text{ mg}/\text{L}$,血沉 $14 \text{ mm}/\text{h}$;复查输尿管膀胱彩色多普勒超声示:双肾正常,输尿管未见扩张,膀胱充盈可,壁不厚且光

滑。后续患者甲泼尼龙调整为每周减量 2 mg。2025 年 10 月 10 日,出院后 2 月余患者激素减量至 12 mg 时,再次出现腰痛加重,无膀胱刺激征。再次行腹部 CT 示:双侧输尿管扩张并管壁增厚,膀胱充盈良好,膀胱壁无增厚,内未见异常密度影(见图 2C、图 3C)。将甲泼尼龙加量至 20 mg/d[0.40 mg/(kg·d)],1 周后减至 16 mg/d[0.32 mg/(kg·d)]维持,未再出现腰痛等症状。2025 年 11 月(加量治疗 4 周后)复查彩色多普勒超声显示:双侧输尿管无明显扩张,膀胱充盈良好,壁无增厚(见图 2D)。此后激素逐步减量,每周减量 2 mg,最终减至 4 mg/d[0.08 mg/(kg·d)]维持,吗替麦考酚酯继续使用(总疗程 6 个月)。随访期间病情稳定,未再复发。

2 讨论

近年来,ICIs 已成为晚期肺癌的重要治疗手段,显著改善了患者预后。但随着其广泛应用,irAEs 逐渐引起关注。然而 irAEs 同时累及膀胱与输尿管,并呈现不同治疗反应与病程特征的病例较为罕见。经文献检索总结发现,既往报道的少数病例多采用糖皮质激素单药治疗,此前尚无联合使用吗替麦考酚酯治疗此类 irAEs 的报道。免疫抑制治疗是目前 ICIs 相关输尿管炎/膀胱炎的核心手段,根据 irAEs 管理共识,糖皮质激素是其一线治疗,早期足量使用糖皮质激素是成功治疗 irAEs 的关键^[6]。但是各国指南、共识对于糖皮质激素用法、用量以及减量方案尚未统一。

根据 2018 年美国临床肿瘤学会^[7]和 2022 年欧洲肿瘤内科学会^[8]的 irAEs 管理指南,中重度(≥ 3 级)irAEs 推荐糖皮质激素起始剂量为 0.5~1 mg/(kg·d),症状缓解后每 1~2 周减量 10%~20%,总疗程 4~6 周;对于激素依赖或抵抗病例,建议联合免疫抑制剂。本例治疗方案遵循了上述原则:起始剂量 0.8 mg/(kg·d)处于推荐范围,初期按约 10%幅度减量;当剂量降至 <0.5 mg/(kg·d)后放缓至 5~8%,虽延长了疗程但避免了频繁复发。吗替麦考酚酯剂量 1.5 g/d 参考其在 ICIs 相关肠炎/肝炎中的应用经验及自身免疫性疾病常规剂量,且无明显肾毒性,适合泌尿系统受累患者^[9]。本例的临床转归证实,该策略在罕见 irAEs 治疗中具有良好的安全性和有效性。

本例患者在接受甲泼尼龙联合吗替麦考酚酯治疗后,膀胱刺激症状迅速缓解,膀胱壁增厚在后续复查中也得以恢复。然而,当激素减量至 12 mg/d 时,患者腰痛症状复发,影像学再次提示双侧输尿管扩张

伴管壁增厚,而同期膀胱未见异常。此差异可能源于以下三方面:①解剖与血供差异:膀胱拥有丰富的黏膜下血管网络,而输尿管作为管道结构血供相对匮乏,可能导致糖皮质激素在输尿管组织的有效浓度较低;②局部免疫微环境差异:输尿管平滑肌层可能存在更多激素抵抗的 Th17 细胞浸润,而膀胱黏膜的免疫反应可能以激素敏感的 Th1 型为主^[10];③组织修复特性差异:膀胱移行上皮再生能力强,而输尿管平滑肌层更易纤维化。这些差异提示,在处理多部位泌尿系统 irAEs 时,应针对输尿管受累采取更谨慎的激素减量策略。本病例的诊疗过程揭示了膀胱炎与输尿管炎在治疗反应上的差异性,提示在处理多部位泌尿系统 irAEs 时,膀胱症状的缓解并不代表全尿路炎症完全控制,需持续评估输尿管等上尿路情况,尤其在激素减量期,需密切监测输尿管受累的临床表现和影像学变化。

有文献报道过 1 例免疫性膀胱炎患者在糖皮质激素治疗期间因并发重症感染死亡^[11]。本例采取联合治疗策略主要基于对疗效与安全性的综合权衡。首先,鉴于患者属于感染高危人群且病情评级达 3 级,联合治疗有助于缩短激素暴露时间。更重要的是药物选择的合理性:根据 ASCO 指南,吗替麦考酚酯已广泛用于治疗激素抵抗或依赖性的 ICIs 相关结肠炎与肝炎,具有良好的免疫抑制效应;相较于环孢素等药物,吗替麦考酚酯无明显肾毒性,对于本例已存在输尿管和膀胱受累的患者具有更好的安全性优势^[12]。本例的临床转归也证实,该方案能迅速控制症状并允许激素顺利减量,为同类复杂病例的治疗决策提供了有益参考。

基于上述文献背景,本病例具有以下独特价值:①报道信迪利单抗相关的泌尿系统 irAE,提示国产 PD-1 抑制剂也可能引起此类罕见不良反应;②详细记录膀胱与输尿管的不同治疗反应——膀胱炎迅速缓解且未复发,而输尿管炎在激素减量时复发,此现象提示两部位可能存在不同的免疫微环境或激素敏感性;③应用吗替麦考酚酯联合治疗,既往病例多单用激素或联合英夫利昔单抗,本病例证实吗替麦考酚酯在泌尿系统 irAE 治疗中安全有效,为复杂病例提供了新的治疗选择。提示临床对于接受 ICIs 治疗的患者出现持续性下尿路症状,应保持高度警惕。对于疑似病例,需密切关注泌尿系统症状,及时完善尿常规、尿培养及影像学评估,必要时行膀胱镜检查以明确诊断。在严格排除感染、肿瘤等其他病因后,可考虑 ICIs 相关输尿管炎/膀胱炎,治疗上建议尽早给予糖皮质激素联合免疫抑制剂,并密切检测患者症状变

化、尿常规及影像学表现。④本病例虽因膀胱高度充血及患者意愿未获取病理活检,但膀胱镜下呈现出了Hunner氏斑及落雪征等典型的间质性膀胱炎表现,随后该患者经联合免疫抑制治疗迅速且持续好转。这一反差现象充分证实:免疫性膀胱炎在内镜下可能具有“类间质性膀胱炎”的表现特点。这一发现提示,对于既往有ICIs治疗史、急性起病且伴有下尿路症状的患者,即使内镜下表现极其类似间质性膀胱炎,临床医生也绝不应僵化地将其归结为原发性间质性膀胱炎,而应高度警惕irAEs的可能。在客观条件受限无法取得病理活检时,其对糖皮质激素和免疫抑制剂的迅速应答(即治疗反应性),亦可作为反证诊断的重要依据,从而避免临床上的误诊与延误治疗。未来建议:①即使膀胱症状完全缓解,仍需通过影像学持续监测输尿管情况;②针对输尿管受累的患者,激素减量速度应更谨慎(建议 ≤ 2 mg/周);③必要时延长免疫抑制剂使用时间。本病例也为未来探索不同部位irAEs的病理生理机制差异提供了研究方向。但目前关于激素联合玛替麦考酚酯在泌尿系统irAEs中的有效性与安全性的可参考文献及病例报道均较为有限,需更多临床证据予以验证和支持。

参考文献:

- [1] YOEST JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review[J]. Immunotargets Ther, 2017, 6: 73-82.
- [2] SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH AR, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): 1952-1956.
- [3] YIN Q, WU L, HAN L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1167975.
- [4] SHI Y, FANG J, ZHOU C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related adverse events in lung cancer: Real-world incidence and management practices of 1905 patients in China [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(3): 412-422.
- [5] OZAKI K, TAKAHASHI H, MURAKAMI Y, et al. A case of cystitis after administration of nivolumab [J]. Int Cancer Conf J, 2017, 6(4): 164-166.
- [6] VADDEPALLY R, DODDAMANI R, SODAVARAPU S, et al. Review of immune-related adverse events (irAEs) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)—their incidence, management, multiorgan irAEs, and rechallenge [J]. Biomedicines, 2022, 10(4): 790.
- [7] 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.
- [8] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238.
- [9] EA V, NGU NLY, KUA HW, et al. Tacrolimus for the management of delayed onset and treatment-refractory immune-related hepatitis [J]. ACG Case Rep J, 2023, 10(4): e01007.
- [10] RAMESH R, KOZHAYA L, MCKEVITT K, et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids [J]. J Exp Med, 2014, 211(1): 89-104.
- [11] OBAYASHI A, HAMADA-NISHIMOTO M, FUJIMOTO Y, et al. Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed cell death ligand 1 in the urothelium: an unusual immune-related adverse event after atezolizumab administration for metastatic breast cancer [J]. Cureus, 2022, 14(5): e25486.
- [12] 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: 1756284819884196.

(编辑 王 玮)