

免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应

王泽祎 刘广志

【摘要】 免疫检查点抑制剂广泛用于肿瘤的治疗,与其相关的药物不良反应以皮肤、内分泌、胃肠道、肝脏和心血管系统症状常见,神经系统不良反应虽相对少见,但种类、表现多样,不易识别。了解免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应的发生机制,有助于提高对其认知程度,尽早识别、准确诊断、及时干预、严密监控,最大程度改善患者预后。

【关键词】 肿瘤; 免疫抑制剂; 药物相关性副作用和不良反应; 神经系统; 综述

Immune checkpoint inhibitors-related nervous system adverse events

WANG Ze-yi, LIU Guang-zhi

Department of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: LIU Guang-zhi (Email: guangzhi2002@hotmail.com)

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been widely used in tumor treatment. Immune-related adverse events (irAEs) are common in skin, endocrine, gastrointestinal tract, liver and cardiovascular system symptoms. Nervous system adverse events are relatively rare, but the clinical presentations are various and difficult to identify. Neurologists should strengthen their understanding of neurologic immune-related adverse events (NirAEs), so as to enable the events to be identified in time, intervene as early as possible, and closely monitor the events, in order to improve the disease prognosis.

【Key words】 Neoplasms; Immunosuppressive agents; Drug-related side effects and adverse reactions; Nervous system; Review

Conflicts of interest: none declared

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 主要包括抗细胞程序性死亡蛋白 1 (PD1) 抗体 (如纳武单抗、帕姆单抗、替雷利珠单抗等)、抗细胞程序性死亡蛋白配体 1 (PDL1) 抗体 (如阿替利珠单抗等) 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体 (如伊匹单抗等)。通常情况下,肿瘤直接或间接通过免疫检查点降低免疫反应强度和范围以维持肿瘤细胞在其周围正常组织中的自我耐受性,逃避免疫检测。特异性靶向结合抗 PD1、PDL1 和 CTLA-4 抗体通过促进机体免疫监视而增强抗肿瘤免疫应答,加速宿主介导的恶性细胞破坏^[1]。目前免疫检查点抑制剂已广泛应用于非小细胞肺癌、转移性黑色素瘤、肾细胞癌等肿瘤的治疗^[2-3],但其药物不良反应亦日益增多,尤其是免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应 (NirAEs) 的非特异性特点,使临床较难识别与治

疗^[1,4]。本文拟对 NirAEs 发生机制、诊断与治疗进展进行概述,以提高神经科医师的认知程度,早期识别、及时干预,避免因药物不良反应而降低疗效,甚至导致患者预后不良。

一、神经系统不良反应的发生机制

1. 流行病学 免疫检查点抑制剂相关不良反应 (irAEs) 以皮肤、内分泌、胃肠道、肝脏和心血管系统常见,而 NirAEs 较少见,发生率仅为 1%~5%^[1,5]。据文献报道,不同免疫检查点抑制剂 irAEs 发生率略有差异,其中以抗 CTLA-4 抗体发生率最高 (90%),其次为抗 PD1/PDL1 抗体 (70%); 而 NirAEs 相对少见,特别是单药治疗者鲜有发生,明显低于双药联合治疗者,其不同制剂发生率分别为,抗 CTLA-4 单抗 3.8%、抗 PD1 单抗 6.1%,二者联合应用 (抗 PD1 抗体 + 抗 CTLA-4 抗体) 则 NirAEs 发生率增至 12%,其中抗 CTLA-4 单抗相关高级别 [美国临床肿瘤学会 (ASCO) 分级 (表 1)^[6] 3~4 级] NirAEs 发生率高于抗 PD1 单抗 (0.7% 对 0.4%)^[2]。进一步研究显示,周围神经系统免疫相关不良事件发生率高于

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.002

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院神经内科

通讯作者: 刘广志, Email: guangzhi2002@hotmail.com

表 1 2021年美国临床肿瘤学会对 NirAEs 的分类分级及处理方法^[6]

Table 1. Classification and management of NirAEs by ASCO in 2021^[6]

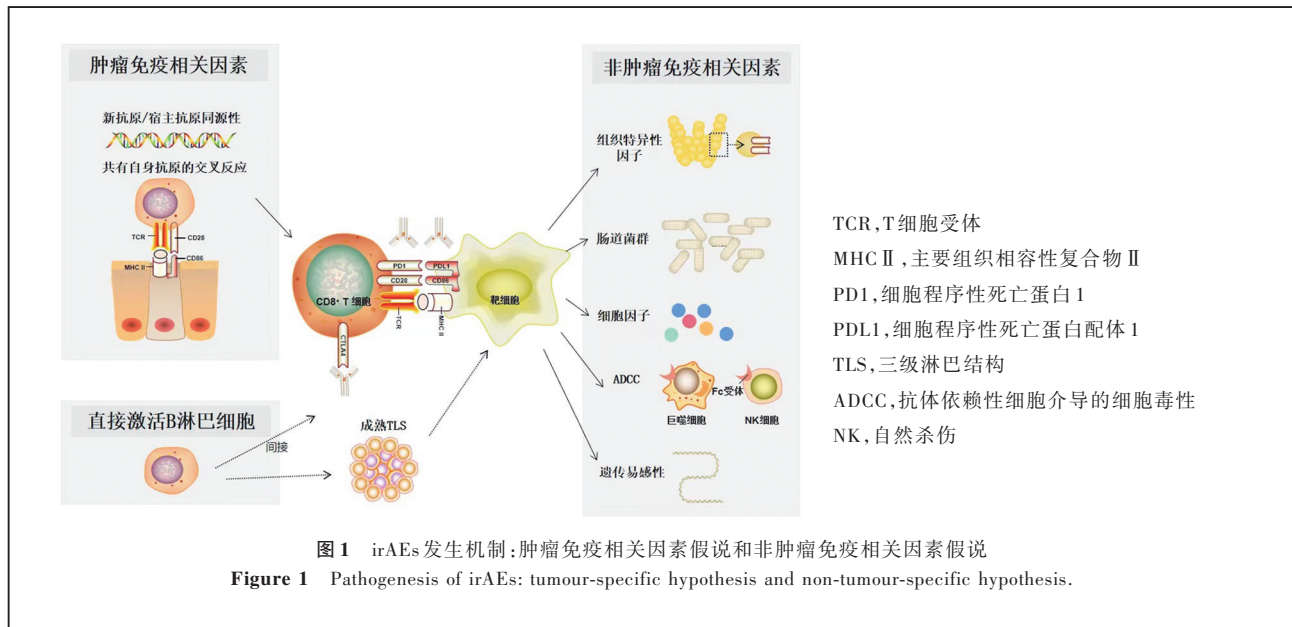
NirAEs 分类	NirAEs 分级	处理方法
MG*	2~4级	因进行性 MG 可导致呼吸肌损害,故需进行检查和干预,主要包括抗 AChR、MuSK 和 LRP4 抗体检测、肺功能评估、电生理学监测等
	2级:存在影响日常生活活动能力的症状,包括 MGFA 分型 I 型(仅有眼部症状)和 II 型(轻度全身无力)	(1)暂停 ICIs 治疗,待症状缓解并完成激素减量,可考虑重启 ICIs 治疗。(2)为防止病情恶化,强烈建议住院治疗。(3)溴比斯的明初始剂量 30 mg/次(3次/d),耐受后逐渐增至 120 mg/d(最大剂量);泼尼松 0.50 mg/(kg·d),根据症状缓解程度逐渐减量
	3~4级:独立生活能力受限,行走困难,吞咽障碍、面肌无力、呼吸肌无力或快速进行性症状。包括 MGFA 分型 III~IV 型(中至重度全身无力至肌无力危象)	遵循 II 级处理建议,并增加以下方法: (1)永久性停用 ICIs。(2)收入重症监护病房。(3)继续激素治疗,3~4 周后序贯减量,根据症状改善情况减停药。(4)IVIg[0.40 g/(kg·d)]连续治疗 5 天[总剂量 2 g/(kg·d)],或血浆置换治疗 5 天。(5)IVIg 或血浆置换疗效欠佳者可考虑应用利妥昔单抗。(6)治疗期间需反复评估肺功能
GBS*	2级(中度):存在影响日常生活活动能力的症状与体征	(1)停用 ICIs。(2)快速转至重症监护病房。(3)IVIg[0.40 g/(kg·d)]连续治疗 5 天[总剂量 2 g/(kg·d)],或血浆置换疗法。注意:IVIg 后立即血浆置换可去除免疫球蛋白。(4)特发性 GBS 不推荐激素治疗,但 irAEs 可试验性应用激素治疗。甲泼尼龙 2~4 mg/(kg·d)并缓慢序贯减量;3~4 级患者可考虑甲泼尼龙 1000 mg/d 连续冲击 5 天,同时辅以 IVIg 或血浆置换疗法;激素冲击治疗后 4~6 周逐渐减量。(5)密切监测神经功能和肺功能,以及同时发生的自主神经功能障碍。(6)以非阿片类药物(如普瑞巴林、加巴喷丁或度洛西汀)治疗神经痛。(7)治疗便秘/肠梗阻。
	3~4级(重度):自我护理受限,需他人帮助;行走困难;存在吞咽障碍、面肌无力、呼吸肌无力或快速进行性症状	
	周围神经病变 1级(轻度):症状轻微,无神经功能障碍	小剂量 ICIs 并监测 1 周,若继续应用则需密切监测病情进展
周围神经病变	2级(中度):存在影响日常生活活动能力和神经功能(如疼痛但不伴肌无力或行走困难)的症状与体征,或脑神经受累症状	(1)症状改善至 1 级者可继续应用 ICIs。(2)症状仅轻度进展者可予泼尼松 0.50~1 mg/(kg·d)治疗。(3)以普瑞巴林或度洛西汀治疗神经痛
	3~4级(重度):自我护理受限,需他人帮助;存在限制行走或呼吸系统症状(如下肢无力、足下垂和快速上升的感觉障碍)	(1)永久性停用 ICIs。(2)住院治疗,并请神经科会诊。(3)予甲泼尼龙 2~4 mg/(kg·d),并参照 GBS 管理
	无细菌性脑膜炎 1级(轻度):症状轻微,无神经功能障碍	(1)暂停 ICIs,当病情进展需考虑风险与获益时,方可考虑重启治疗方案。(2)发病后先行经验性抗病毒(静脉注射阿昔洛韦)或抗菌治疗,对于脑脊液检测细菌和病毒均呈阴性的中或重度患者,可在密切监测下口服泼尼松 0.50~1 mg/(kg·d)或静脉注射甲泼尼龙 1 mg/(kg·d),2~4 周后序贯减量,并监测病情复发。(3)考虑住院治疗。
自主神经病变	2级(中度):存在影响日常生活活动能力和神经功能(如疼痛但不伴肌无力或行走困难)的症状与体征,或脑神经受累症状	
	3~4级(重度):自我护理受限并需他人帮助	
	1级(轻度):症状轻微,无神经功能障碍	小剂量 ICIs 治疗并监测 1 周,若继续应用则需密切监测症状进展
脑炎	2级(中度):存在影响日常生活活动能力和神经功能(如疼痛但不伴肌无力或行走困难)的症状	(1)暂停 ICIs,待症状改善至 1 级再重启 ICIs 治疗,停用泼尼松。(2)初期观察,或病情仅轻度进展则以泼尼松 0.50~1 mg/(kg·d)治疗。(3)请神经科会诊
	3~4级(重度):自我护理受限并需他人帮助	(1)永久性停用 ICIs。(2)住院治疗。(3)予甲泼尼龙 1000 mg/d 连续冲击 3 天,改口服并序贯减量。(4)请神经科会诊
	1级(轻度):症状轻微,无神经功能障碍	(1)暂停 ICIs,待病情稳定,经评估确定获益大于风险,可重启 ICIs 治疗。(2)与无细菌性脑膜炎的治疗方案相同,辅助应用阿昔洛韦静脉注射,直至 PCR 呈阴性。(3)试验性甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d),若病情严重或进展,可考虑甲泼尼龙 1000 mg/d 冲击治疗 3~5 天,并加用 IVIg 2 g/(kg·d)连续 5 天或血浆置换疗法。(4)急性期采取激素治疗,4~6 周后序贯减量。(5)若自身免疫性脑炎或副肿瘤综合征抗体呈阳性,且 ICIs 疗效欠佳或症状无改善,可考虑应用利妥昔单抗,并请神经科会诊。(6)住院治疗
脱髓鞘疾病(包括 MS、TM、ADEM、ON、NMO)	2级:中度症状	(1)永久性停用 ICIs。(2)请神经科会诊。(3)泼尼松 1 mg/(kg·d)治疗 1 个月,再序贯减量。(4)排除感染
	3级:重度或有明显症状,但未危及生命;自我护理受限	(1)永久性停用 ICIs。(2)请神经科会诊。(3)予非阿片类药物(如普瑞巴林、加巴喷丁或度洛西汀)治疗神经痛。(4)甲泼尼龙 1000 mg/d 连续冲击 3 天,若症状无改善或病情继续恶化,可考虑 IVIg 或血浆置换疗法
	4级:危及生命	(1)永久性停用 ICIs。(2)请神经科会诊。(3)收入重症监护病房。(4)甲泼尼龙 1000 mg/d 连续冲击 3 天,若症状无改善或病情继续恶化,可辅以 IVIg 或血浆置换疗法
	1级:无症状或症状轻微;仅需临床或诊断观察	未说明干预措施;除非病情恶化或无改善,否则继续应用免疫治疗

*There is no ASCO Grade 1 in MG and GBS,重症肌无力和吉兰-巴雷综合征无 ASCO 分级 1 级。NirAEs, neurologic immune-related adverse events, 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应;MG, myasthenia gravis, 重症肌无力;MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America, 美国重症肌无力基金会;AChR, acetylcholine receptor, 乙酰胆碱受体;MuSK, muscle-specific receptor tyrosine kinase, 肌肉特异性受体酪氨酸激酶;LRP4, low-density lipoprotein receptor-related protein 4, 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4;ICIs, immune checkpoint inhibitors, 免疫检查点抑制剂;IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白;GBS, Guillain-Barré syndrome, 吉兰-巴雷综合征;irAEs, immune-related adverse events, 免疫检查点抑制剂相关不良反应;PCR, polymerase chain reaction, 聚合酶链反应;MS, multiple sclerosis, 多发性硬化;TM, transverse myelitis, 横贯性脊髓炎;ADEM, acute disseminated encephalomyelitis, 急性播散性脑脊髓炎;ON, optic neuritis, 视神经炎;NMO, neuromyelitis optica, 视神经脊髓炎

中枢神经系统,主要包括肌炎(32%)、吉兰-巴雷综合征(GBS)及其他周围神经病变(22%)、重症肌无力(MG, 14%)、脑炎(13%)、其他中枢神经系统症状(9%)、脑神经病变(7%)或脑膜炎(3%)等^[5]。值得注意的是,亦有同时发生肌无力、肌炎及其他

NirAEs 的个案报道,称之为重叠综合征^[7-8]。

2. 发生机制 目前对 NirAEs 的发生机制尚不清楚,主要参考 irAEs 的发生机制(图 1),包括肿瘤免疫相关因素假说和非肿瘤免疫相关因素假说^[1,9-14]。肿瘤免疫相关因素假说主要基于免疫治



疗诱发的抗肿瘤免疫应答和抗神经自身免疫应答。激活的CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞广泛浸润受免疫毒性(immunotoxicity)影响的组织器官,动员更广泛的T淋巴细胞参与自身免疫应答^[1],通过分泌炎症因子、CD8⁺T细胞介导的细胞毒性杀伤靶细胞等机制,既可导致抗肿瘤免疫应答(即破坏肿瘤细胞),同时亦可诱发NirAEs。肿瘤细胞破坏后可产生和释放新型抗原,并在免疫监视过程中被识别,当外周组织中记忆细胞再次遇到此类交叉或同源抗原时即启动次级免疫应答,继而引发一系列NirAEs^[1,9]。非肿瘤免疫相关因素假说主要包括肠道菌群失调、遗传易感性、组织特异性因子参与的免疫应答等机制^[1,10-11]。越来越多的证据表明,除T淋巴细胞外,B淋巴细胞也在irAEs发生机制中发挥重要作用^[12-13]。B淋巴细胞是影响免疫检查点抑制剂治疗效果和三级淋巴结构(TLS)形成的重要因素^[14],后者主要指非淋巴组织中的类淋巴结构,在肿瘤环境中具有促进免疫细胞侵入肿瘤实体的作用,增强抗肿瘤免疫应答^[15]。有研究显示,早期B淋巴细胞数目减少程度与irAEs的发生时间和分级相关^[13],而且免疫检查点抑制剂相关B淋巴细胞数目改变,如B淋巴细胞数目减少或CD21^{low}B细胞和浆母细胞数目增加,可预测irAEs进展,尤其是双药联合治疗致B淋巴细胞数目改变患者更易发生irAEs^[13-14]。然而,B淋巴细胞在NirAEs发生机制中的作用尚待进一步研究。

二、神经系统不良反应的诊断与治疗

1. 诊断特点 irAEs的发生时间不尽一致,以治

疗启动后的前3个月最为常见,亦可见于治疗期间的任意时间点,甚至发生于治疗停止后的数月^[10]。对于免疫检查点抑制剂治疗后出现新发中至重度神经系统症状或体征的患者,应考虑NirAEs可能,其诊断主要依靠临床表现、影像学、电生理学及血清学和脑脊液检查,同时排除其他病因^[4,8,16]。(1)血清学:包括血常规、生化、凝血功能、甲状腺功能试验、维生素B₁₂和叶酸、血清铜、红细胞沉降率、C-反应蛋白、自身免疫抗体及病原体检测(包括血液培养、伯氏疏螺旋体、梅毒螺旋体、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等)。(2)脑脊液:包括压力、细胞计数及分类、蛋白定量、葡萄糖、氯化物及病原体检测(包括革兰染色、真菌培养、单纯疱疹病毒1型和2型、水痘-带状疱疹病毒、ECHO病毒、梅毒螺旋体、西尼罗河病毒等)^[2,9]。(3)鉴别诊断:鉴于免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的特殊性,在治疗过程中应注意与副肿瘤综合征(PNS)相鉴别,完善血清和脑脊液副肿瘤综合征抗体谱检测[包括抗Hu、Yo、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、Ma2抗体等],同时密切监测脑脊液细胞学和头部MRI以观察有无肿瘤转移。疑似肌肉病或肌炎的患者,还应考虑行肌肉组织活检术^[17]。此外,脑电图、神经传导速度等电生理学监测亦可协助诊断^[17]。(4)生物学标志物:晚近文献报道,淋巴细胞绝对值、嗜碱性粒细胞绝对值、血小板计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)或血小板/淋巴细胞比值(PLR)等irAEs相关生物学标志物对预测irAEs

的发生具有参考价值,其中,白细胞计数和淋巴细胞绝对值有助于判断免疫检查点抑制剂治疗期间是否发生 irAEs^[18]。其他生物学标志物如细胞因子、人类白细胞抗原(HLA)基因、微小 RNA(miRNA)、基因表达谱和肠道微生物组等亦见诸文献,尚待更多研究进一步验证^[18]。

2. 治疗原则与方法 NirAEs 的治疗包括停用免疫检查点抑制剂、免疫调节治疗和重启免疫检查点抑制剂 3 个步骤。2021 年,美国临床肿瘤学会更新 irAEs 的分类分级和处理方法^[6];首先,对 irAEs 进行分级(1~4 级,表 1),并根据不良反应类型选择药物种类和剂量;中至重度 irAEs 以大剂量激素冲击治疗,疗效欠佳者可考虑静脉注射免疫球蛋白(IVIg)或血浆置换疗法^[4];应注意,与经典吉兰-巴雷综合征不同,免疫检查点抑制剂相关吉兰-巴雷综合征对大剂量激素反应良好^[5]。对于激素、静脉注射免疫球蛋白或血浆置换疗法反应欠佳者,可考虑其他免疫抑制剂(如利妥昔单抗、环磷酰胺和托珠单抗等),其中利妥昔单抗通过消耗 B 淋巴细胞对重症肌无力及抗体介导的 NirAEs 更为有效^[11,19-20]。然而,这些药物的有效性和安全性尚待大样本随机对照临床试验的验证。NirAEs 一经缓解,仍应对原发肿瘤继续进行治疗。但近年来,关于如何重启免疫检查点抑制剂及其药物种类的选择尚存争议^[21-22]。多项研究显示,通过对比分析初始与重启免疫检查点抑制剂治疗后 irAEs 发生率和客观缓解率(ORR),证实重启治疗安全并有效^[17,23];亦可采取降级治疗,例如,与抗 PD1 抗体联合抗 CTLA-4 抗体治疗相比,抗 PD1 单抗的 irAEs 复发风险较低,且有证据表明抗 PD1/PDL1 单抗相关 irAEs 发生率低于抗 CTLA-4 单抗^[10]。对于抗 CTLA-4 抗体联合抗 PD1/PDL1 抗体治疗后 irAEs 分级恢复至 1 级者,可重启抗 PD1/PDL1 单抗治疗^[6]。总之,临床医师应在综合评估 irAE 分类分级和对原发肿瘤治疗需求的基础上,决定是否重启免疫检查点抑制剂治疗。

综上所述,对于应用免疫检查点抑制剂治疗的肿瘤患者,应密切关注其治疗期间神经系统症状与体征,及时识别 NirAEs、判断其分类分级、评估病情严重程度,必要时即刻停药,并尽快予以激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法,同时注意随诊,评估神经系统症状进展、复发和原发肿瘤情况,根据个体需求和风险,酌情重启免疫检查点抑制剂治疗,最大程度改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19:479-488.
- [2] Anderson D, Beecher G, Nathoo N, Smylie M, McCombe JA, Walker J, Jassal R. Proposed diagnostic and treatment paradigm for high-grade neurological complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Neurooncol Pract, 2019, 6:340-345.
- [3] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2:e192535.
- [4] Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Farina A, Honnorat J, Joubert B. How to diagnose and manage neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors: an update[J]. J Neurol, 2022, 269:1701-1714.
- [5] Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, Vogrig A. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Neurology, 2021, 96:754-766.
- [6] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyem I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39:4073-4126.
- [7] Möhn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripuletz T. Neurological immune related adverse events associated with nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab therapy - review of the literature and future outlook[J]. J Clin Med, 2019, 8:1777.
- [8] Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, Hillis J, Schaller TH, Amato AA, Betof Warner A, Brastianos PK, Cho TA, Clardy SL, Cohen JV, Dietrich J, Dougan M, Doughty CT, Dubey D, Gelfand JM, Guptill JT, Johnson DB, Juel VC, Kadish R, Kolb N, LeBoeuf NR, Linnoila J, Mammen AL, Martinez-Lage M, Mooradian MJ, Naidoo J, Neilan TG, Reardon DA, Rubin KM, Santomaso BD, Sullivan RJ, Wang N, Woodman K, Zubiri L, Louv WC, Reynolds KL. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9:e002890.
- [9] Li C, Zhao ZG. Pharmaceutical care and neurological adverse reactions associated with PD-1 inhibitors[J]. Zhong Nan Yao Xue, 2021, 19:548-552.[李草,赵志刚.程序性死亡受体 1 抑制剂的神经系统不良反应及药学监护[J].中南药学, 2021, 19:548-552.]
- [10] Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19:254-267.
- [11] Albarrán V, Chamorro J, Rosero DI, Saavedra C, Soria A, Carrato A, Gajate P. Neurologic toxicity of immune checkpoint inhibitors: a review of literature[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:774170.
- [12] Willmore ZN, Harris RJ, Crescioli S, Hussein K, Kakkassery H, Thapa D, Cheung A, Chauhan J, Bax HJ, Chenoweth A, Laddach R, Osborn G, McCraw A, Hoffmann RM, Nakamura M, Geh JL, MacKenzie-Ross A, Healy C, Tsoka S, Spicer JF, Papa

- S, Barber L, Lacy KE, Karagiannis SN. B cells in patients with melanoma: implications for treatment with checkpoint inhibitor antibodies[J]. *Front Immunol*, 2021, 11:622442.
- [13] Das R, Bar N, Ferreira M, Newman AM, Zhang L, Bailur JK, Bacchiocchi A, Kluger H, Wei W, Halaban R, Sznol M, Dhodapkar MV, Dhodapkar KM. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128:715-720.
- [14] König D, Läubli H. Mechanisms of immune-related complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Pharmacology*, 2021, 106:123-136.
- [15] Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer[J]. *Science*, 2022, 375:eabf9419.
- [16] Jain V, Remley W, Bunag C, Elfasi A, Chuquilin M. Rituximab in refractory myositis and acute neuropathy secondary to checkpoint inhibitor therapy[J]. *Cureus*, 2022, 14:e25129.
- [17] Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature [J]. *Oncologist*, 2019, 24:435-443.
- [18] Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ, Manne A. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:779691.
- [19] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. 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, 36:1714-1768.
- [20] Deftereos SN, Georganikou D. Effectiveness of rituximab in treating immune-checkpoint-inhibitor-induced immune-related adverse events: results of a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:282-283.
- [21] Ding XJ, Chen D, Tang C, Yao Y. Advance of immune checkpoint inhibitors and clinical trials in glioma[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:96-104. [丁晓杰, 陈弟, 唐超, 姚瑜. 脑胶质瘤免疫检查点抑制剂及其临床研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:96-104.]
- [22] Zhang YM, Yu SP, Liu PD, Li T, Zhang L, Xie Y, Li JB, Zhang JH, Fan XG, Yang XJ. Regulation of tumor immunity by metabolism of glioma cells and immune cells in tumor microenvironment[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:73-78. [张一鸣, 于圣平, 刘沛东, 李涛, 张亮, 解杨, 李佳博, 张锦浩, 樊晓光, 杨学军. 肿瘤微环境中胶质瘤细胞和免疫细胞代谢对抗肿瘤免疫的调控作用[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:73-78.]
- [23] Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, Zhang F, Zhang X. Safety and efficacy of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer: a systemic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:730320.

(收稿日期:2022-09-22)

(本文编辑:彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》2023 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)和2020年版(即第9版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020 和 2021 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院C座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjjbzz@263.net.cn。