

免疫检查点抑制剂相关抗神经元抗体阳性副肿瘤神经综合征临床特征分析

张乐 范思远 任海涛 徐燕 柏琳 关鸿志

【摘要】目的 分析抗神经元抗体阳性免疫检查点抑制剂相关副肿瘤神经综合征(ICI-PNS)的临床特征。**方法与结果** 纳入2012年1月至2024年3月中国医学科学院北京协和医院诊断与治疗的5例抗神经元抗体阳性ICI-PNS患者,肿瘤类型包括小细胞肺癌(2例)、恶性黑色素瘤(1例)、霍奇金淋巴瘤(1例)、宫颈癌(1例),免疫检查点抑制剂包括程序性死亡蛋白-1抑制剂(3例)、程序性死亡蛋白配体-1抑制剂(1例)、程序性死亡蛋白-1/细胞毒性T细胞相关抗原4双抑制剂(1例)。5例患者均出现副肿瘤神经综合征的高风险表型,其中4例表现为边缘性脑炎,1例表现为快速进展的小脑综合征。血清和(或)脑脊液中检出的抗神经元抗体包括抗Hu、 γ -氨基丁酸B型受体、Y染色体性别决定区相关高迁移率组盒蛋白1、代谢型谷氨酸受体5型、Yo抗体。4例神经系统症状出现在应用免疫检查点抑制剂2周内。4例病情达峰时改良Rankin量表评分为3分,1例为5分。5例患者常见不良事件评价标准分级(CTCAE)均为3级。治疗方面,停用免疫检查点抑制剂,给予糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白治疗,神经系统症状均有改善。**结论** 中高风险抗神经元抗体是ICI-PNS的诊断标志物,可依据ICI-PNS临床表型及CTCAE分级等综合制定免疫治疗方案,停用免疫检查点抑制剂,应用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白可以改善患者预后。

【关键词】 副肿瘤综合征,神经系统; 免疫检查点抑制剂(非MeSH词); 神经元; 自身抗体; 药物相关性副作用和不良反应

Clinical characteristics of anti-neuronal antibody positive paraneoplastic neurological syndrome related to immune checkpoint inhibitors

ZHANG Le¹, FAN Si-yuan¹, REN Hai-tao¹, XU Yan², BAI Lin¹, GUAN Hong-zhi¹

¹Department of Neurology, ²Department of Respiratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: GUAN Hong-zhi (Email: pumchgz@126.com)

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of anti-neuronal antibody positive paraneoplastic neurological syndrome related to immune checkpoint inhibitors (ICI-PNS). **Methods and Results** A total of 5 patients with anti-neuronal antibody positive ICI-PNS in Peking Union Medical College Hospital from January 2012 to March 2024 were included. Tumor types included small cell lung cancer (2 cases), malignant melanoma (one case), Hodgkin lymphoma (one case) and cervical cancer (one case). Immune checkpoint inhibitors (ICIs) included programmed death 1 (PD-1) inhibitors (3 cases), programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors (one case) and bispecific PD-1/cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) inhibitors (one case). All 5 patients presented with high-risk neurologic phenotypes of paraneoplastic neurological syndrome (PNS), of which 4 presented with limbic encephalitis and one presented with rapidly progressive cerebellar syndrome. Anti-neuronal antibodies detected in serum and/or cerebrospinal fluid of patients included anti-Hu, γ -aminobutyric acid receptor type B (GABA_BR), sex-determining region of Y chromosome-related high mobility group box 1 (SOX1), metabotropic

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.05.007

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(项目编号:2022-PUMCH-B-120)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(张乐、范思远、任海涛、柏琳、关鸿志),呼吸与危重症医学科(徐燕)

通讯作者:关鸿志,Email:pumchgz@126.com

glutamate receptor 5 (mGluR5) and Yo antibodies. Neurological syndromes occurred within 2 weeks after receiving ICIs in 4 patients. The modified Rankin Score (mRS) of 4 patients was 3 at peak of illness, and one patient was 5 at peak of illness. The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) was grade 3 in all 5 patients. After withdrawal of ICIs and treatment with glucocorticoids and intravenous immunoglobulin (IVIg), the neurological symptoms of the patients were improved. **Conclusions** High/intermediate-risk anti-neuronal antibodies are diagnostic markers of ICI-PNS. Evaluation of ICI-PNS clinical phenotypes and CTCAE grading are important for immunotherapy. Discontinuation of ICIs, administration of glucocorticoids and IVIg can improve the prognosis of patients.

【Key words】 Paraneoplastic syndromes, nervous system; Immune checkpoint inhibitors (not in *MeSH*); Neurons; Autoantibodies; Drug-related side effects and adverse reactions

This study was supported by National High Level Hospital Clinical Research Funding of Peking Union Medical College Hospital (No. 2022-PUMCH-B-120).

Conflicts of interest: none declared

近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)广泛应用于恶性肿瘤的治疗并获得较好疗效。免疫检查点抑制剂主要包含程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂、程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)抑制剂、细胞毒性T细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制剂及双特异性抗体药物等^[1]。免疫检查点抑制剂作用于效应性T细胞和肿瘤细胞表面的免疫检查点,恢复T淋巴细胞的免疫识别和免疫清除能力,抑制肿瘤细胞的免疫逃逸能力,促进抗肿瘤免疫^[1-2]。免疫检查点抑制剂在提高肿瘤患者生存率的同时,免疫治疗相关不良反应(irAE)逐渐引起人们关注^[3-5],可累及多器官系统,其中神经系统免疫治疗相关不良反应(nirAE)发生率为1%~5%,主要包括自身免疫性脑炎、无菌性脑膜炎、重症肌无力、吉兰-巴雷综合征、肌炎等^[6-9]。在神经系统免疫治疗相关不良反应中,多数患者抗神经元抗体阴性^[10-11],少数患者可检出抗神经元抗体,其临床表型与自发的副肿瘤神经综合征(PNS)特点类似^[12-13]。但抗神经元抗体阳性免疫检查点抑制剂相关副肿瘤神经综合征(ICI-PNS)较为罕见,以个案报道为主,其临床及预后特点尚待研究。本研究对5例抗神经元抗体阳性ICI-PNS患者的诊断与治疗过程进行回顾分析,并结合相关文献讨论,以提高临床医师对ICI-PNS的认识。

临床资料

一、病例选择

1. 纳入与排除标准 (1)副肿瘤神经综合征的诊断参考2021年Graus等^[13]的《更新的副肿瘤神经综合征诊断标准》,PNS Care Score≥8分可以诊断为确诊的副肿瘤神经综合征。对该诊断标准的编译

版见表1。(2)确诊恶性肿瘤并应用免疫检查点抑制剂治疗。(3)经免疫检查点抑制剂治疗后出现神经系统症状,符合副肿瘤神经综合征的中高风险表型,血清或脑脊液检测到中高风险抗神经元抗体。(4)合理排除其他疾病,包括恶性肿瘤脑转移、颅内感染等。(5)患者的临床表现、实验室检查及预后特征均登记在“北京协和医院脑炎与副肿瘤神经综合征登记系统”。(6)本研究通过中国医学科学院北京协和医院医学伦理委员会审批(伦理号:JS-891),并获得所有受试者书面知情同意。

2. 一般资料 共纳入2012年1月至2024年3月于我院神经内科诊断与治疗的抗神经元抗体阳性ICI-PNS患者5例,男性3例,女性2例;年龄为25~70岁,平均为54.80岁;肿瘤类型包括小细胞肺癌(例1、例4),恶性黑色素瘤(例2),霍奇金淋巴瘤(例3),宫颈癌(例5);免疫检查点抑制剂包括PD-1抑制剂(例1、例2、例3),PD-L1抑制剂(例4),PD-1/CTLA-4双抑制剂(例5,表2)。

二、临床特征

1. 症状与体征 本组5例患者中有4例在应用免疫检查点抑制剂2周内出现神经系统症状,1例(例2)在应用21个月 after 出现神经系统症状。5例患者均为急性发病。神经系统症状与体征包括癫痫发作3例(例1、例2、例4),精神行为异常3例(例2、例3、例4),记忆力下降1例(例1),头晕伴行走不稳、复视、饮水呛咳1例(例5,表2)。

2. 实验室检查 (1)血清学:血清检出的抗神经元抗体包括抗Hu、 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)、Y染色体性别决定区相关高迁移率组盒蛋白1(SOX1)抗体1例(例1),抗SOX1抗体1例(例2),抗

表 1 副肿瘤神经综合征诊断标准^[13]

Table 1. Diagnostic criteria of PNS^[13]

项目	得分(分)
临床表现	
高风险表现:边缘性脑炎、快速进展的小脑综合征、感觉神经元病、眼阵挛-肌阵挛综合征、Lambert-Eaton肌无力综合征、假性胃肠道梗阻、脑脊髓炎	3
中风险表现:脑炎、Morvan综合征、脑干脑炎、孤立的脊髓病、僵人综合征、多神经根神经病	2
低风险表现:其他神经系统表现	0
抗神经元抗体	
高风险抗体:抗Hu(ANNA-1)、Yo(PCA-1)、Ri(ANNA-2)、CV2(CRMP5)、Amphiphysin、Ma2/Ma、SOX1、PCA2(MAP1B)、Tr(DNER)、KLHL11抗体	3
中风险抗体:抗AMPA、GABA _B R、mGluR5、P/Q VGCC、NMDAR、CASPR2抗体	2
低风险抗体:抗mGluR1、GABA _A R、CASPR2、GFAP、GAD65、LG11、DPPX、GlyR、AQP4、MOG抗体	0
恶性肿瘤	
发现恶性肿瘤,且病理类型与临床表现及抗神经元抗体对应	4
未发现肿瘤(或肿瘤类型、临床表现、抗神经元抗体不一致),但随访<2年	1
未发现肿瘤且随访≥2年	0
诊断级别	以上3项总分
确诊的PNS	≥8
很可能的PNS	6~7
可能的PNS	4~5

ANNA, anti-neuronal nuclear antibody, 抗神经元核抗体; PCA, Purkinje cell antibody, 浦肯野细胞抗体; CRMP5, collapsin response mediator protein 5, 塌陷反应调节蛋白5; SOX1, sex-determining region of Y chromosome-related high mobility group box 1, Y染色体性别决定区相关高迁移率组盒蛋白1; MAP1B, microtubule-associated protein 1B, 微管相关蛋白1B; DNER, delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor, delta/notch样表皮生长因子相关受体; KLHL11, Kelch-like protein 11, Kelch样蛋白11; AMPAR, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙氨酸受体; GABA_BR, γ -aminobutyric acid B receptor, γ -氨基丁酸B型受体; mGluR, metabotropic glutamate receptor type, 代谢型谷氨酸受体; GABA_AR, γ -aminobutyric acid A receptor, γ -氨基丁酸A型受体; P/Q VGCC, P/Q voltage-gated calcium channel, P/Q型电压门控钙离子通道; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; CASPR2, contactin-associated protein 2, 接触蛋白相关蛋白-2; GFAP, glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白; GAD65, glutamic acid decarboxylase 65, 谷氨酸脱羧酶65; LG11, leucine-rich glioma-inactivated 1, 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1; DPPX, dipeptidyl-peptidase-like protein, 二肽基肽酶样蛋白; GlyR, glycine receptor, 甘氨酸受体; AQP4, aquaporin 4, 水通道蛋白4; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; PNS, paraneoplastic neurological syndrome, 副肿瘤神经综合征

表 2 5例ICI-PNS患者的临床资料

Table 2. Characteristics and examination results of 5 cases with ICI-PNS

序号	性别	年龄(岁)	肿瘤类型	ICIs类型	ICIs治疗至PNS间隔	症状与体征	临床表现	抗神经元抗体	影像学检查	治疗	疾病达峰/末次随访mRS评分(分)
1	女性	57	小细胞肺癌	PD-1抑制剂	2周内	癫痫发作、记忆力下降	边缘性脑炎	血清:抗Hu、GABA _B R、SOX1抗体 脑脊液:抗Hu、GABA _B R抗体	左侧颞叶异常信号,右侧颞叶内侧萎缩	糖皮质激素+IVIg	3/2
2	男性	70	恶性黑色素瘤	PD-1抑制剂	21个月	癫痫发作、精神行为异常	边缘性脑炎	血清:抗SOX1抗体 脑脊液:抗SOX1抗体	双侧大脑皮质DWI高信号	糖皮质激素+IVIg	3/2
3	男性	25	霍奇金淋巴瘤	PD-1抑制剂	1周内	精神行为异常	边缘性脑炎	血清:抗mGluR5抗体 脑脊液:未检出抗体	未见明显异常	糖皮质激素+IVIg	3/0
4	男性	55	小细胞肺癌	PD-L1抑制剂	2周内	癫痫发作、精神行为异常	边缘性脑炎	血清:抗GABA _B R抗体 脑脊液:抗GABA _B R抗体	未见明显异常	糖皮质激素+IVIg	3/1
5	女性	67	宫颈癌	PD-1/CTLA-4抑制剂	2周	头晕、行走不稳、复视、饮水呛咳	小脑综合征	血清:抗Yo抗体 脑脊液:未检出抗体	小脑脑沟略增宽	糖皮质激素+IVIg	5/4

ICIs, immune checkpoint inhibitors, 免疫检查点抑制剂; PD-1, programmed death 1, 程序性死亡蛋白-1; PD-L1, programmed death ligand 1, 程序性死亡蛋白配体1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, 细胞毒性T细胞相关抗原4; PNS, paraneoplastic neurological syndrome, 副肿瘤神经综合征; GABA_BR, γ -aminobutyric acid B receptor, γ -氨基丁酸B型受体; SOX1, sex-determining region of Y chromosome-related high mobility group box 1, Y染色体性别决定区相关高迁移率组盒蛋白1; mGluR5, metabotropic glutamate receptor 5, 代谢型谷氨酸受体5; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白; mRS, modified Rankin Scale, 改良Rankin量表

代谢型谷氨酸受体5(mGluR5)抗体1例(例3), 抗GABA_BR抗体1例(例4), 以及抗Yo抗体1例(例5)。

(2)脑脊液:4例(例1、例2、例3、例4)脑脊液呈炎症反应, 白细胞计数($19 \sim 98$) $\times 10^6/L$ [($0 \sim 5$) $\times 10^6/L$],

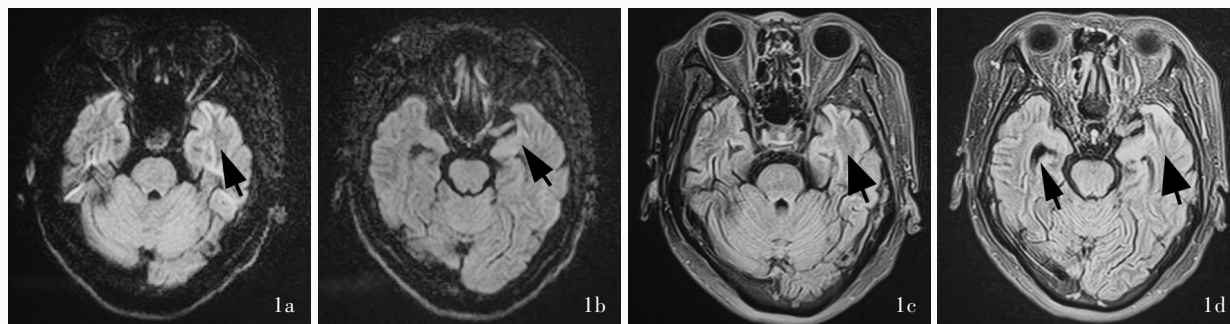


图1 例1患者头部MRI检查所见 1a,1b 横断面DWI显示左侧颞叶高信号(箭头所示) 1c,1d 横断面抑脂T₂-FLAIR成像显示左侧颞叶斑片样高信号(粗箭头所示),右侧颞叶萎缩,右侧颞角较对侧扩大(细箭头所示)

Figure 1 Brain MRI findings of Case 1 Axial DWI showed abnormal hyperintensity of left temporal lobe (arrows indicate; Panel 1a, 1b). Axial fat suppression T₂-FLAIR showed abnormal patchy hyperintensity of left temporal lobe (thick arrows indicate) and atrophy of the right temporal lobe, the right temporal horn was larger than the opposite side (thin arrow indicates; Panel 1c, 1d).

1例(例5)白细胞计数正常;脑脊液检测到的抗神经元抗体包括抗Hu、GABA_BR抗体1例(例1),抗SOX1抗体1例(例2),抗GABA_BR抗体1例(例4,表2)。

3. 影像学表现 5例患者均完善头部MRI增强扫描,未见颅内转移灶。1例(例1)头部MRI可见左侧颞叶异常高信号,右侧颞叶内侧萎缩(图1),1例头部MRI可见双侧大脑皮质DWI高信号(例2),1例(例5)头部MRI提示小脑脑沟略增宽(表2)。

4. 其他辅助检查 有2例患者完善脑电图检查,1例(例1)提示3次左侧颞叶起源的临床下电活动;1例(例3)提示以前部导联为著的稍多散在5~6 Hz低至中波幅θ节律。

三、诊断与评估

本组5例患者均诊断为ICI-PNS,其中4例符合副肿瘤性边缘性脑炎,1例符合抗Yo抗体相关小脑性共济失调。4例(例1、例2、例3、例4)病情达峰时改良Rankin量表(mRS)评分为3分,1例(例5)病情达峰时mRS评分为5分。5例患者常见不良事件评价标准(CTCAE)分级均为3级,即严重或具重要医学意义但不会立即危及生命的症状;导致住院或延长住院时间;致残;自理性日常生活活动受限^[14]。

四、治疗与转归

本组5例患者就诊后均停用免疫检查点抑制剂,给予糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白(IVIg)治疗。3例(例1、例4、例5)予糖皮质激素冲击治疗[0.40 g/(kg·d),连续5 d]联合序贯口服醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d),每2周减5 mg];1例(例2)予以口服醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d),每2周减5 mg]和静脉注射免疫球蛋白[0.40 g/(kg·d),连续5 d]治

疗;1例(例3)予以静脉注射糖皮质激素80 mg/d、连续5 d,后序贯口服醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d),每2周减5 mg]和静脉注射免疫球蛋白[0.40 g/(kg·d),连续5 d]治疗。出院后随访,神经系统症状均有改善,例1随访12个月,末次随访时mRS评分2分;例2随访6个月,末次随访时mRS评分2分;例3随访6个月,末次随访时mRS评分为零;例4随访6个月,末次随访时mRS评分1分;例5随访2个月,末次随访时mRS评分为4分(表2)。

讨 论

副肿瘤神经综合征是一组由系统性恶性肿瘤引起的免疫相关神经系统疾病^[13]。近年来随着免疫检查点抑制剂在肿瘤领域的广泛应用,免疫检查点抑制剂加重或诱发副肿瘤神经综合征的现象逐渐引起关注。本研究回顾我院诊断与治疗的5例ICI-PNS患者,涉及小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤等4种肿瘤,应用PD-1、PD-L1、CTLA-4多种免疫检查点抑制剂;患者均出现副肿瘤神经综合征的高风险表型,包括边缘性脑炎与快速进展的小脑综合征;4例患者在应用免疫检查点抑制剂2周内出现神经系统症状;5例患者均检测到中高风险抗神经元抗体;5例患者CTCAE分级均为3级,就诊后停用免疫检查点抑制剂,给予糖皮质激素及静脉注射免疫球蛋白治疗,神经系统症状改善,但其长期预后仍有待进一步观察随访。

神经系统免疫治疗相关不良反应常发生于免疫治疗开始3个月内^[12],鉴于免疫反应的滞后性和持续性,提示神经系统免疫治疗相关不良反应可能

发生于免疫治疗过程中的任何时间。本研究有4例患者在应用免疫检查点抑制剂2周内出现神经系统症状。在恶性肿瘤的免疫治疗背景下,除常见的小细胞肺癌外,其他肿瘤如黑色素瘤、肾癌等也可能与副肿瘤神经综合征相关^[15-18]。ICI-PNS的临床表型与自发的副肿瘤神经综合征无明显区别^[12]。目前尚未发现免疫检查点抑制剂类别与副肿瘤神经综合征临床表型的相关性^[19]。

抗神经元抗体是ICI-PNS的诊断标志物。当患者存在中高风险表型、检出中高风险抗体且合并相关肿瘤时,参照2021年《更新的副肿瘤神经综合征诊断标准》中PNS Care Score ≥ 8 分,可诊断为确诊的副肿瘤神经综合征^[13]。部分ICI-PNS患者可能出现2种或者更多抗神经元抗体。本研究例1为血清抗Hu、GABA_BR、SOX1抗体均阳性的免疫检查点抑制剂相关副肿瘤性边缘性脑炎患者。Wang等^[20]报告1例抗CV2、SOX1、锌指蛋白4(ZIC4)抗体阳性的免疫检查点抑制剂相关脊髓病患者。多种抗神经元抗体阳性病例并不常见,其中部分抗神经元抗体可能仅为“旁观者”,但对诊断副肿瘤神经综合征具有指向性。

ICI-PNS的发病机制目前尚不明确。免疫检查点抑制剂可通过增加促炎因子数量、促进T淋巴细胞增殖和抗体产生等方式加重或诱发副肿瘤神经综合征。自身反应性细胞毒性CD8⁺T细胞可以跨越血脑屏障对神经系统造成直接细胞毒作用和不可逆性神经元死亡。靶向细胞表面蛋白的自身抗体可能通过影响蛋白表达或功能、抗体介导的细胞毒作用以及补体介导的细胞毒作用等引起神经功能损伤^[12,21-22]。有研究报道纳武利尤单抗相关脑炎患者的尸检病理,1例患者颞叶内侧、丘脑、小脑和脊髓可见CD8⁺T细胞和巨噬细胞浸润^[23];另1例患者双侧基底节区可见大量血管周围淋巴细胞浸润,额叶、基底节区免疫组化染色CD4⁺/CD8⁺T细胞比例约为1:1^[24],提示自身反应性T淋巴细胞在ICI-PNS中的致病作用。本研究发现4例ICI-PNS患者在应用免疫检查点抑制剂2周内出现神经系统症状,较一般的神经系统免疫治疗相关不良反应出现更快,其可能的机制是,ICI-PNS患者在应用免疫检查点抑制剂之前就可能已经存在针对神经元抗原的特异性T淋巴细胞、B淋巴细胞或抗神经元抗体,而免疫检查点抑制剂的应用迅速激活了这些已经存在的自身免疫机制。

ICI-PNS目前尚无明确的治疗指南,可参考中国抗癌协会^[25]、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)^[6]和美国临床肿瘤学会(ASCO)^[26]提出的神经系统免疫治疗相关不良反应治疗策略,依据ICI-PNS临床表型及CTCAE分级等综合制定免疫治疗方案。ICI-PNS患者通常CTCAE分级 ≥ 2 级,病情严重时需静脉注射大剂量糖皮质激素并永久停用免疫检查点抑制剂^[25]。可结合患者的病程特点酌情考虑其他一线免疫治疗(如静脉注射免疫球蛋白、血浆置换)或二线免疫治疗(如环磷酰胺、利妥昔单抗)等^[3,27]。Dubey等^[19]分析总结应用免疫检查点抑制剂后出现严重神经系统免疫治疗相关不良反应的28例患者,发现口服或静脉注射糖皮质激素与良好预后显著相关,而初始糖皮质激素治疗获益有限的患者往往预后欠佳,建议加用其他免疫治疗。ICI-PNS患者主要的死因为神经系统疾病加重、肿瘤进展和感染等^[15,18,28-29]。影响ICI-PNS预后的因素尚不明确。Farina等^[18]对比分析11例抗Hu抗体阳性ICI-PNS患者与63例抗体阴性神经系统免疫治疗相关不良反应患者和92例自发的抗Hu抗体阳性副肿瘤神经综合征患者,发现抗Hu抗体阳性ICI-PNS患者的病死率更高,预后更差,提示存在抗神经元抗体是神经系统免疫治疗相关不良反应患者预后不良的危险因素。

综上所述,ICI-PNS患者多数在应用免疫检查点抑制剂2周内出现神经系统表现,中高风险抗神经元抗体是ICI-PNS诊断的标志物,可依据ICI-PNS临床表型及CTCAE分级等综合制定免疫治疗方案,及时停用免疫检查点抑制剂并启用糖皮质激素等治疗可以缓解症状。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, Siddiqui BA, Singh P, Nagarajan A, Liu J, Subudhi SK, Poon C, Gant KL, Herbrich SM, Anandhan S, Islam S, Amit M, Anandappa G, Allison JP. Immune checkpoint therapy: current perspectives and future directions[J]. Cell, 2023, 186:1652-1669.
- [2] Abril - Rodriguez G, Ribas A. SnapShot: immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Cell, 2017, 31:848-848.e1.
- [3] Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Zekeridou A, Muñoz-Castrillo S, Velasco R, Guidon AC, Joubert B, Honnorat J. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes [J]. Lancet Neurol, 2024, 23:81-94.
- [4] 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.

- [5] Wang SJ, Dougan SK, Dougan M. Immune mechanisms of toxicity from checkpoint inhibitors[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9: 543-553.
- [6] Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:1217-1238.
- [7] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:158-168.
- [8] Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, Vogrig A. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Neurology*, 2021, 96:754-766.
- [9] Fan SY, Guan HZ, Ren HT, Xu Y, Wang MZ, Zhao L, Gao J, Peng B, Cui LY. Immune checkpoint inhibitor associated aseptic meningitis: a case report and review of the literature[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2021, 54:106-111.[范思远, 关鸿志, 任海涛, 徐燕, 王孟昭, 赵璐, 高晶, 彭斌, 崔丽英. 免疫检测点抑制剂相关无菌性脑膜炎一例并文献复习[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54:106-111.]
- [10] Fonseca E, Cabrera-Maqueda JM, Ruiz-García R, Naranjo L, Diaz-Pedroche C, Velasco R, Macías-Gómez A, Milisenda JC, Muñoz-Farjas E, Pascual-Goñi E, Gállego Perez-Larraya J, Saiz A, Dalmau J, Blanco Y, Graus F, Martínez-Hernández E; Neuro-ICI-Spain Study Group. Neurological adverse events related to immune-checkpoint inhibitors in Spain: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22:1150-1159.
- [11] Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilarinho N, Alemany M, Palmero R, Martínez-Villacampa MM, Nadal E, Bruna J. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:864-873.
- [12] Duong SL, Prüss H. Paraneoplastic autoimmune neurological syndromes and the role of immune checkpoint inhibitors[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19:848-863.
- [13] Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leypoldt F, McKeon A, Prüss H, Psimaras D, Thomas L, Titulaer MJ, Vedeler CA, Verschuuren JJ, Dalmau J, Honnorat J. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8:e1014.
- [14] Department of Health and Human Services; National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-12-19) [2024-02-26]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [15] Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, Dalmau JO, de Ávila AL, Le DT, Lipson EJ, Probasco JC, Mowry EM. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:928-933.
- [16] Shah N, Jacob J, Househ Z, Shiner E, Baird L, Soudy H. Unchecked immunity: a unique case of sequential immune-related adverse events with Pembrolizumab [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7:247.
- [17] Segal Y, Bukstein F, Raz M, Aizenstein O, Alcalay Y, Gadoth A. PD-1-inhibitor-induced PCA-2 (MAP1B) autoimmunity in a patient with renal cell carcinoma[J]. *Cerebellum*, 2022, 21:328-331.
- [18] Farina A, Villagrán-García M, Ciano-Petersen NL, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Taillandier L, Michaud M, Lefilliatre M, Wang A, Lepine Z, Picard G, Wucher V, Dhairi M, Fabien N, Goncalves D, Rogemond V, Joubert B, Honnorat J. Anti-Hu antibodies in patients with neurologic side effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 10:e200058.
- [19] Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen JV, Lawrence DP, Mooradian MJ, Sullivan RJ, Guidon AC. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87:659-669.
- [20] Wang L, Lou H, Li B, Li J, Yang YM. Paraneoplastic myelitis associated with durvalumab treatment for extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40:151-156.
- [21] Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16:535-548.
- [22] Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13:1-15.
- [23] Matsuoka H, Kimura H, Koba H, Tambo Y, Ohkura N, Hara J, Sone T, Kasahara K. Nivolumab-induced limbic encephalitis with anti-Hu antibody in a patient with advanced pleomorphic carcinoma of the lung [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19:e597-e599.
- [24] Kopecký J, Kubeček O, Geryk T, Slováčková B, Hoffmann P, Žiaran M, Priester P. Nivolumab induced encephalopathy in a man with metastatic renal cell cancer: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12:262.
- [25] Committee of Neoplastic Supportive-Care, China Anti-Cancer Association; Cancer Clinical Chemotherapy Committee, China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of neurologic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors (2022 edition)[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2022, 44:935-941.[中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关神经不良反应诊治中国专家共识(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44:935-941.]
- [26] 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, Jaiyesimi 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.
- [27] Esfahani K, Elkrif A, Calabrese C, Lapointe R, Hudson M, Routy B, Miller WH Jr, Calabrese L. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17:504-515.
- [28] Nakashima K, Fujii Y, Sato M, Igarashi K, Kobayashi M, Ishizuka T. A case of non-small cell lung cancer presenting anti-amphiphysin antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome[J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 34:101525.
- [29] Chompoopong P, Zekeridou A, Shelly S, Ruff M, Dyck PJ, Klein CJ, Pittock SJ, Mauermann M, Dubey D. Comparison of immune checkpoint inhibitor-related neuropathies among patients with neuroendocrine and non-neuroendocrine tumours [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:112-114.

(收稿日期:2024-04-01)

(本文编辑:袁云)