

全身免疫炎症指数对原发性肝癌患者免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应的预测价值

田丽君¹, 桑玉洁¹, 孙瑜婧¹, 韩冰¹, 秦成勇², 祁建妮³

(1.山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250012; 2.山东第一医科大学附属省立医院消化内科, 山东 济南 250021;

3.山东第一医科大学附属省立医院中心实验室, 山东 济南 250021)

摘要:目的 探讨全身免疫炎症指数(systemic-immune inflammation index, SII)对原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗相关不良反应的预测价值。方法 选取2022年1月至2023年10月期间收治的接受ICIs治疗的162例PLC患者,按照是否发生免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)分为irAEs组和非irAEs组。收集并比较两组的临床资料,采用多因素Logistic回归分析接受ICIs治疗的PLC患者发生irAEs的影响因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价SII对ICIs治疗后的PLC患者发生irAEs的预测价值。结果 162例接受ICIs治疗的PLC患者中发生irAEs 77例(47.53%),其中单一性irAEs 74例,以内分泌毒性最常见(13.58%);多重性irAEs 3例,以肝脏毒性结合皮肤毒性最常见(1.23%)。多因素Logistic回归分析结果显示,既往自身免疫疾病史、IL-6、SII是影响接受ICIs治疗的PLC患者发生irAEs的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示:IL-6、SII预测接受ICIs治疗的PLC患者发生irAEs的曲线下面积分别为0.693(95%CI:0.589~0.797)、0.816(95%CI:0.732~0.900)。最佳截断值为 $1.336.8 \times 10^9/L$ 时,SII预测灵敏度和特异度分别为87.76%和63.65%。结论 SII预测接受ICIs治疗的PLC患者发生irAEs具有良好价值,且是影响接受ICIs治疗的PLC患者发生irAEs的独立危险因素。

关键词:全身免疫炎症指数;原发性肝癌;免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

The predictive value of systemic immune-inflammation index for immune checkpoint inhibitor treatment-related adverse reactions in patients with primary liver cancer

TIAN Lijun¹, SANG Yujie¹, SUN Yujing¹, HAN Bing¹, QIN Chengyong², QI Jianni³

(1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University,

Jinan 250021, Shandong, China; 3. Central Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong

First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of systemic immune-inflammation index (SII) for the treatment-related adverse reactions of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with primary liver cancer (PLC).

Methods A total of 162 patients with PLC who received ICIs treatment from January 2022 to October 2023 were selected and divided into immune-related adverse events (irAEs) group and non-irAEs group according to whether irAEs occurred. The clinical data of the two groups were collected and compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of irAEs in the PLC patients treated with ICIs. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of SII for irAEs in the PLC patients after ICIs treatment.

Results Among the 162 PLC patients treated with ICIs, there were 77 cases of irAEs, accounting for 47.53%, of

which 74 cases were single irAEs, and endocrine toxicity was the most common (13.58%). There were 3 cases of multiple irAEs, and hepatotoxicity combined with skin toxicity was the most common (1.23%). Multivariate Logistic regression analysis showed that previous history of autoimmune diseases, IL-6 and SII were independent risk factors for irAEs in PLC patients treated with ICIs ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of IL-6 and SII in predicting irAEs in PLC patients treated with ICIs was 0.693 (95% CI: 0.589-0.797) and 0.816 (95% CI: 0.732-0.900), respectively. The optimal cutoff value of SII was $1\ 336.8 \times 10^9/L$, and the sensitivity was 87.76% and the specificity was 63.65%. **Conclusion** SII has a good value in predicting irAEs in PLC patients treated with ICIs, and is an independent risk factor.

Key words: Systemic immune-inflammation index; Primary liver cancer; Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球第五大高发癌症,也是第二大高致死率癌症,对患者的生命健康造成严重威胁^[1]。根治性肝切除术仍是目前临床治疗 PLC 的首选方法,但多数患者就诊时已处于中晚期,错过最佳手术时机^[2]。近年来以程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抗体为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在 PLC 临床治疗中广泛应用,如贝伐珠单抗、阿伊珠单抗等药物,已经在临床试验中显示出对部分 PLC 患者的治疗效果,可有效延长患者的生存时间,提高患者的治疗反应率^[3]。但 ICIs 在激活免疫系统、帮助人体识别和攻击肿瘤细胞的同时,也会导致某些严重的、偏离目标的免疫和炎症反应,这种现象称为免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),其严重程度存在个体差异性,重者甚至会导致死亡^[4-5],因此寻找能够有效预测 irAEs 的生物标志物具有重要意义。炎症反应在肿瘤的进展和转移中发挥着重要作用,虽然中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等免疫炎症因子的计数在临床中容易获取,但同时也容易受到其他混杂因素影响^[6]。全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是一种基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板水平的新型指标,可反映免疫系统和炎症的活动程度,已用于预测各种恶性肿瘤的不良预后^[7-8],但在接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 中的预测价值尚未见相关文献报道。本研究主要探讨 SII 对 PLC 患者 ICIs 治疗相关不良反应的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本研究为病例对照研究,选取 2022 年 1 月至 2023 年 10 月本院收治入院接受 ICIs 治疗的 162 例 PLC 患者,其中男 126 例,女 36 例,47~79 岁,平均

(62.61±11.55)岁。纳入标准:①经病理学确诊为 PLC;②年龄≥18 岁;③首次接受 ICIs 治疗且治疗周期≥3 个月;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分 0~2 分;⑤预计生存期>3 个月;⑥实验室检查等临床资料完整者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并急慢性感染者;③临床资料不全者。所有患者接受治疗后均定期随访,每隔 1 个月行门诊复查,项目主要包括体格检查、影像学检查、血常规等,随访终点为发生 irAEs 或末次随访时间,本研究末次随访时间截止至 2024 年 1 月 31 日。irAEs 定义参照《肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021 版)》^[9]相关内容,将 162 例 PLC 患者接受 ICIs 治疗后是否发生 irAEs 分为 irAEs 组($n=77$)和非 irAEs 组($n=85$)。本研究已获得山东省立医院伦理委员会批准(SZRJJ: NO.2022-137)。本文属于回顾性研究设计,隐藏了能识别患者身份的信息,无需获得知情同意。

1.2 方法

通过电子病历系统收集患者接受治疗前的基本信息和实验室检查资料,包括:①基本信息:性别、年龄、吸烟史、基础病史、乙肝感染情况、既往自身免疫疾病史、肝癌类型、巴塞罗那(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期、Child 分级、中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)、ECOG 评分、免疫治疗方案、是否联合其他抗肿瘤治疗、不良反应类型及严重程度等;②实验室指标:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、嗜酸粒细胞绝对数量、白细胞总数、单核细胞数量及血清白蛋白、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、肝功能指标、术前 HBV 病毒量、HCV 病毒量等。SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数^[10]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据, GraphPad Prism 9.5.1 绘图。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 ICIs 治疗后的 PLC 患者发生 irAEs 的影响因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线以评价 SII 对接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICIs 治疗后 PLC 患者 irAEs 类型及严重程度分布

162 例接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 77

例(47.53%), 皮肤毒性 18 例(11.11%), 肝脏毒性 16 例(9.88%), 胃肠毒性 20 例(12.35%), 内分泌毒性 22 例(13.58%), 肺毒性 3 例(1.85%), 肾脏毒性 1 例(0.62%)。其中单一性 irAEs 74 例, 以内分泌毒性最常见(22/162, 13.58%); 多重性 irAEs 3 例, 以肝脏毒性结合皮肤毒性最常见(1.23%)。

2.2 irAEs 组和非 irAEs 组基本资料比较

两组既往自身免疫疾病史及联合其他抗肿瘤治疗占比差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组性别、年龄、吸烟史、基础病史等其他资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 irAEs 组和非 irAEs 组实验室资料比较

两组 CRP、IL-6、TNF- α 、SII, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组嗜酸粒细胞、白细胞计数、单核细胞等其他实验室指标, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 irAEs 组和非 irAEs 组基本资料比较/ $n(\%)$

Table 1 Comparison of basic data between irAEs group and non-irAEs group/ $n(\%)$

项目	irAEs 组($n=77$)	非 irAEs 组($n=85$)	χ^2/t	P
性别			1.195	0.274
男	57(74.03)	69(81.18)		
女	20(25.97)	16(18.82)		
年龄/岁	61.69 \pm 9.82	63.45 \pm 10.83	1.080	0.282
吸烟史			0.827	0.363
有	16(20.78)	13(15.29)		
无	61(79.22)	72(84.71)		
基础病史			0.089	0.765
有	28(36.36)	29(34.12)		
无	49(63.64)	56(65.88)		
乙肝感染情况			0.586	0.444
有	61(79.22)	63(74.12)		
无	16(20.78)	22(25.88)		
既往自身免疫疾病史			5.391	0.020
有	7(9.09)	1(1.18)		
无	70(90.91)	84(98.82)		
肝癌类型			1.031	0.310
肝细胞癌	68(88.31)	79(96.34)		
肝内胆管细胞癌	9(11.69)	6(7.06)		
BCLC 分期			1.092	0.779
A	5(6.49)	7(8.24)		
B	6(7.79)	6(7.06)		
C	62(80.52)	70(82.35)		
D	4(5.19)	2(2.35)		
Child 分级			0.147	0.929
A	39(50.65)	43(50.59)		
B	32(41.56)	34(40.00)		
C	6(7.79)	8(9.41)		

续表

项目	irAEs 组(<i>n</i> =77)	非 irAEs 组(<i>n</i> =85)	χ^2/t	<i>P</i>
CNLC 分期			0.275	0.965
I	7(9.09)	8(9.41)		
II	8(10.39)	11(12.94)		
III	60(77.92)	64(75.29)		
IV	2(2.60)	2(2.35)		
ECOG 评分			0.348	0.555
0	47(61.04)	48(56.47)		
1~2	30(38.96)	37(43.53)		
免疫治疗方案			3.374	0.066
单药治疗	74(96.10)	85(100.00)		
联合治疗	3(3.90)	0(0.00)		
联合其他抗肿瘤治疗			17.281	<0.001
是	69(89.61)	52(61.18)		
否	8(10.39)	33(38.82)		

表 2 irAEs 组和非 irAEs 组实验室资料比较

Table 2 Comparison of laboratory data between irAEs group and non-irAEs group

项目	irAEs 组(<i>n</i> =77)	非 irAEs 组(<i>n</i> =85)	<i>Z</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
嗜酸粒细胞/($\times 10^9/L$)	0.11(0.07,0.29)	0.13(0.06,0.25)	0.284	0.777
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	6.69 \pm 1.85	6.47 \pm 1.96	0.733	0.465
单核细胞/($\times 10^9/L$)	0.49 \pm 0.18	0.53 \pm 0.20	1.333	0.184
白蛋白/(g/L)	41.5(36.7,47.2)	45.4(37.8,45.5)	1.014	0.303
CRP/(mg/L)	7.79 \pm 0.44	5.21 \pm 0.85	23.888	<0.001
IL-6/(pg/mL)	8.65 \pm 0.37	6.29 \pm 0.96	20.248	<0.001
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	39.88 \pm 12.54	39.25 \pm 13.16	0.311	0.756
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	38.76 \pm 11.12	37.85 \pm 10.89	0.526	0.600
碱性磷酸酶/(U/L)	98.16 \pm 21.33	97.85 \pm 22.06	0.091	0.928
术前 HBV 病毒量/(IU/mL)	1.3 $\times 10^6 \pm 122.89$	1.3 $\times 10^6 \pm 211.69$	0.108	0.951
术前 HCV 病毒量/(IU/mL)	2.2 $\times 10^5 \pm 108.85$	2.2 $\times 10^5 \pm 110.37$	0.112	0.967
TNF- α /(pg/mL)	1.75 \pm 0.41	1.40 \pm 0.65	4.050	<0.001
SII/($\times 10^9/L$)	1 195.78 \pm 359.14	459.66 \pm 127.35	17.712	<0.001

2.4 影响接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的多因素 Logistic 回归分析

以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量,以 ICIs 治疗后 PLC 患者发生 irAEs 作为因变

量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,既往自身免疫疾病史、IL-6、SII 是影响 ICIs 治疗后 PLC 患者发生 irAEs 的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of irAEs in PLC patients treated with ICIs

因素	β	<i>SE</i>	Ward χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
既往自身免疫疾病史	2.027	0.663	9.347	0.024	7.591	2.070~27.839
联合其他抗肿瘤治疗	0.029	0.156	0.034	0.697	1.029	0.758~1.397
CRP	0.639	0.541	1.394	0.458	1.894	0.656~5.469
IL-6	1.675	0.346	23.432	<0.001	5.338	2.709~10.517
TNF- α	0.791	0.724	1.193	0.560	2.205	0.533~9.114
SII	1.805	0.361	25.009	<0.001	6.082	2.997~12.341

2.5 IL-6、SII 预测接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示:IL-6、SII 预测接受

ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的曲线下面积 (areas under curve, AUC) 分别为 0.693、0.816。最佳截断值为 $1\ 336.8 \times 10^9/L$ 时,SII 预测的灵敏度为

87.76%, 特异度为 63.65%, 见表 4、图 1。

表 4 IL-6、SII 预测接受 ICI 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的 ROC 曲线分析
Table 4 ROC curve analysis of IL-6 and SII in predicting irAEs in PLC patients treated with ICI

指标	AUC	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%	95% CI	P
IL-6	0.693	7.9/(pg/mL)	68.75	52.08	0.589~0.797	0.001
SII	0.816	1 336.8×10 ⁹ /L	87.76	63.65	0.732~0.900	<0.001

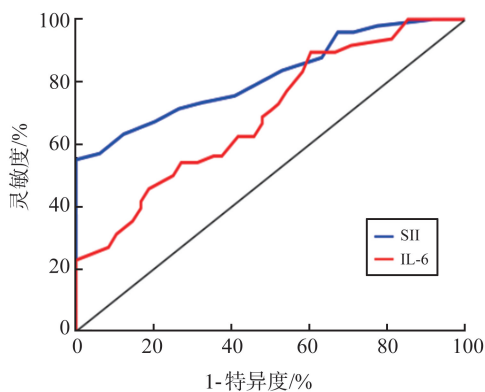


图 1 IL-6、SII 预测 PLC 患者发生 irAEs 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of IL-6 and SII in predicting irAEs in PLC patients

3 讨论

ICIs 在治疗 PLC 时会激活人体免疫系统, 帮助识别和攻击肿瘤细胞, 同时也可能会引发自身免疫和炎症反应, 出现 irAEs, 进而影响多个器官和系统, 包括皮肤、肝脏、胃肠道、内分泌系统和肺部等。本研究结果显示, 162 例接受 ICI 治疗的 PLC 患者中, 有 77 例发生 irAEs, 占比 47.53% (77/162), 其中单一性 irAEs 74 例, 以内分泌毒性最常见 (13.58%); 多重性 irAEs 3 例, 以肝脏毒性结合皮肤毒性最常见 (1.23%), 提示临床仍应加强 ICI 治疗后 PLC 患者发生 irAEs 的重视程度。irAEs 的复杂性和个体化特点导致及时干预变得至关重要, 若不及时处理, 可能会引起不可逆的损伤, 甚至危及生命^[11]。因此, 寻找可靠准确的生物学指标来预测 irAEs 的发生已成为研究的热点之一。

本研究通过 Logistic 回归分析, 发现既往自身免疫疾病史、IL-6、SII 是影响接受 ICI 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的独立危险因素。研究表明, 某些自身免疫疾病可能与 PLC 具有共同的病理机制, 这会导致既往存在某些免疫功能紊乱的 PLC 患者在接受免疫治疗时更容易出现 irAEs, 如肝炎病毒或肝硬化等疾病可能导致肝脏免疫系统受损或异常, 这部分 PLC 患者在接受免疫治疗时就更容易发生 irAEs^[12]。近年来研究表明, 细胞因子在预测 irAEs

方面具有良好的潜力^[13-14]。细胞因子是一类生物活性分子, 可以刺激和调节免疫系统的功能, 对于维持机体正常的免疫应答、炎症以及自身免疫性疾病的发展具有重要的作用。通过诱导 T 细胞, 激活细胞因子, 进而刺激 T 细胞针对自身组织产生广泛的过度反应, 可导致免疫系统的失衡, 而免疫系统的过度活跃与 irAEs 的发生存在密切关联^[15-16]。IL-6 是一种重要的炎症介质, 在炎症反应中发挥重要作用。在接受免疫治疗的 PLC 患者中, 高水平的 IL-6 可能预示着患者免疫系统的活性增加^[17], 这可能增加了发生 irAEs 的风险。本研究结果显示: 相较于非 irAEs 组, irAEs 组患者血清 IL-6 水平明显更高, 提示 IL-6 与 irAEs 存在密切关联, 推测原因可能是: ICI 通过阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 的结合, 以增强免疫系统对肿瘤细胞的攻击, 并展示抗肿瘤活性, 但 PD-1 或 PD-L1 的阻断可能导致特异性 CD4⁺ T 细胞的增殖和过度刺激, 促进 IL-6 等细胞因子水平升高, 进而影响 irAEs 的发展^[18]。

SII 是一种用于评估患者全身免疫状态和炎症反应的指标, 其水平越高, 表示中性粒细胞计数越高, 淋巴细胞计数越低, 或血小板计数越高, 这表明患者免疫状态可能受到抑制或失衡, 或者存在更严重的炎症状态^[19]。淋巴细胞是免疫系统的主要组成部分之一, 对于识别和杀伤肿瘤细胞起着至关重要的作用^[20]。在恶性肿瘤患者中, 肿瘤微环境中的炎症反应可能导致免疫抑制, 其中包括中性粒细胞的活性增加, 免疫抑制状态可能会削弱机体对肿瘤的抵抗能力, 使得肿瘤更容易逃避免疫监视并发展为进展期疾病^[21]。血小板活化通过释放促炎性细胞因子可抑制免疫细胞的功能, 减弱机体对肿瘤的免疫抗击能力, 导致免疫逃逸和肿瘤的进展^[22]。SII 已被证明可以作为多种肿瘤的预后和临床预测指标, 包括胃癌^[23]、肺癌^[24]等。一项回顾性研究表明, 通过测定 SII 水平, 有助于预测非小细胞肺癌患者免疫治疗后 irAEs 的发生, 提示 SII 可作为预测 irAEs 的潜在生物标志物^[25]。本研究分析了 IL-6、SII 预测 ICI 治疗后的 PLC 患者发生 irAEs 的价值, 结果显示: IL-6、SII 预测接受 ICI 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的 AUC 分别为 0.693、0.816, SII 的

预测 AUC 较高。当最佳截断值为 $1\ 336.8 \times 10^9/L$ 时, SII 预测灵敏度为 87.76%, 特异度为 63.65%, 表明相较于 IL-6, SII 预测发生 irAEs 具有良好价值, 有望成为一种简单且经济的用于 PLC 患者 ICIs 治疗后发生 irAEs 预测的生物标志物。同时本研究存在一定的局限性, 如样本量有限, 未能动态观察 SII 的变化情况, 今后将进行大样本量、前瞻性的研究以进一步验证本次研究结果。

综上, SII 预测接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 具有良好价值, 且是影响接受 ICIs 治疗的 PLC 患者发生 irAEs 的独立危险因素。

参考文献:

- [1] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606.
- [2] Liu Y, Zheng JX, Hao JL, et al. Global burden of primary liver cancer by five etiologies and global prediction by 2035 based on global burden of disease study 2019[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(5): 1310-1323.
- [3] Zheng YM, Wang SW, Cai JB, et al. The progress of immune checkpoint therapy in primary liver cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188638.
- [4] Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(4): 39.
- [5] Wang E, Kraehenbuehl L, Ketosugbo K, et al. Immune-related cutaneous adverse events due to checkpoint inhibitors[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(6): 613-622.
- [6] Xie RJ, Liu XZ, Wu HY, et al. Associations between systemic immune-inflammation index and abdominal aortic calcification: results of a nationwide survey[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(7): 1437-1443.
- [7] Tian BW, Yang YF, Yang CC, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(18): 1481-1496.
- [8] Nakamoto S, Ohtani Y, Sakamoto I, et al. Systemic immune-inflammation index predicts tumor recurrence after radical resection for colorectal cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2023, 261(3): 229-238.
- [9] 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(12): 1241-1258. SHI Guoming, HUANG Xiaoyong, REN Zhenggang, et al. Chinese expert consensus on the management of immune-related adverse events of hepato-cellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(12): 1241-1258.
- [10] Geraghty JR, Lung TJ, Hirsch Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts delayed cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(6): 1071-1079.
- [11] Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, et al. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: a Dermatology Perspective on Management[J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(1): 59-76.
- [12] Ramos-Casals M, Flores-Chávez A, Brito-Zerón P, et al. Immune-related adverse events of cancer immunotherapies targeting kinases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108250. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108250.
- [13] Zou R, Hao YH, Wang YY, et al. A multicenter retrospective analysis: factors influencing hepatic adverse events induced by immunotherapy in advanced liver cancer[J]. *Cancer Rep*, 2024, 7(2): e1918. doi:10.1002/cnr2.1918.
- [14] 乔师师, 郭化虎, 杨振, 等. 晚期肝细胞癌免疫治疗的相关不良反应[J]. *广东医学*, 2023, 44(3): 369-373. QIAO Shishi, GUO Huahu, YANG Zhen, et al. Adverse reactions related to immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2023, 44(3): 369-373.
- [15] Fa'ak F, Buni M, Falohun A, et al. Selective immune suppression using interleukin-6 receptor inhibitors for management of immune-related adverse events[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006814. doi:10.1136/jitc-2023-006814.
- [16] Ke WH, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs)[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 835-839.
- [17] 王汉萍. 肝癌免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应及处理[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 985-991. WANG Hanping. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitor in treatment of liver cancer and related treatment measures[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(5): 985-991.
- [18] Dimitriou F, Hogan S, Menzies AM, et al. Interleukin-6 blockade for prophylaxis and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 214-224. doi:10.1016/j.ejca.2021.08.031.