



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.005>

· 综述与讲座 ·

淋巴瘤治疗药物引起的肺疾病

平丽琴 黄慧强

【摘要】 药物引起的肺疾病(DILD)是指由于使用某种特定药物而引起的肺部损伤,影像学表现包括隐源性机化性肺炎、磨玻璃影、间质性肺炎和超敏性肺炎等类型。目前尚无具有特异性检查手段,诊断为排他性,需排除病原体感染性肺炎、放射性肺炎、肺水肿等肺部疾病。淋巴瘤内科治疗中,许多药物均可导致DILD的发生,但目前具体发生机制尚不明确。由于DILD的诊断、鉴别诊断较为困难,且死亡率较高,因此,对于可长期生存的淋巴瘤患者,提高临床医生对淋巴瘤治疗DILD的认识,规范DILD的临床诊治,对实现其早期诊断、早期治疗和提高治疗效果意义重大。

【关键词】 药物引起的肺疾病; 淋巴瘤

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

淋巴瘤是常见的恶性肿瘤之一,主要治疗手段为化疗、放疗及免疫治疗、靶向治疗。治疗期间因肺部并发症而延误治疗的情况较为常见,除了中性粒细胞缺少易并发肺部病原体感染外,淋巴瘤治疗药物引起的肺疾病(DILD)的情况也较为多见。抗肿瘤药物相关DILD发病率为<1%~60%,且抗肿瘤药物是导致DILD发生的主要原因,占23~51%,死亡率可达到50%以上^[1]。DILD常以咳嗽、胸闷、发热和呼吸困难为首发症状。肺功能检查结果表现为限制性通气功能障碍和弥散功能降低,可伴有低氧血症,最终可发生严重的肺纤维化,引起呼吸衰竭,死亡率极高。DILD的诊断具有挑战性,需要排除其他引起肺部损伤的因素,结合患者的用药史、临床症状、实验室检查及影像学表现综合分析诊断。淋巴瘤治疗药物中引起DILD常见的化疗药物包括博来霉素、甲氨蝶呤、吉西他滨及脂质体阿霉素等。此外,靶向药物如利妥昔单抗也可导致间质性肺疾病。随着免疫治疗在淋巴瘤中的广泛应用,程序性死亡受体1(PD-1)抗体导致免疫相关肺疾病的报道也时有发生。由于病原体所致的肺部感染与DILD的鉴别存在困难,且两者之间治疗原则大相径庭,往往容易导致误诊及治疗延误,造成肺部病变的恶化,引起患者化疗延迟及化疗效果欠佳,影响患者预后并加重经济压力,严重时甚至可危及患者的生命。

基于此,找出DILD的高危因素、提高临床医生对DILD的认识、早期诊断和正确治疗DILD是规范淋巴瘤临床诊疗的重要工作。本文旨在从DILD的诊断、发病机制、高危因素和治疗进行探讨,以期提高淋巴瘤专科医师对淋巴瘤治疗相关DILD的认识水平,实现DILD的早期诊断及规范诊治,提高DILD的治疗效果。

一、DILD的诊断及特点

DILD目前尚无特异性诊断性检查,临床上通常根据患者特定药物治疗史、体征、症状、实验室检查结果及CT检查表现,并排除其他引起肺部损伤的因素(感染性疾病、肿瘤、肺栓塞、放射性肺炎及先前存在的间质性肺炎等),谨慎综合分析进行诊断。停药后患者症状好转、重新使用该药物后症状再发可支持DILD的诊断。

高分辨率计算机断层扫描(HRCT)是目前评估DILD的最佳无创性方法。对比非肿瘤药物引起的DILD,抗肿瘤药物诱发的肺炎常表现为弥漫或多灶性磨玻璃混浊,伴小叶内间质增厚。除毛玻璃样混浊和小叶间隔线外,抗肿瘤药物诱发的DILD最常见的影像学表现是小叶间质增厚^[2]。DILD影像学表现类型多样,可为隐源性机化性肺炎样、磨玻璃影、间质性、超敏性和非特指性^[3]。但CT影像学检查的特异性及准确性仍欠佳,HRCT诊断DILD与组织学检查的一致性仅为45%,其诊断DILD的能力比较有限^[4]。

对有关于¹⁸F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸F FDG-PET)在DILD诊断中的应用已有报道。在以纤维化为主的间质性肺疾病中,PET/CT的诊断作用并不明显,而在以炎症占主导地位的肺部疾病中,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970176);国家科技重大专项(SQ2017ZX090304007003)

作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心 华南肿瘤学国家重点实验室

通讯作者:黄慧强,E-mail:huanghq@sysucc.org.cn

PET/CT 检查结果显示其代谢活性较高,且其病变部位的 FDG 标准化摄取值(SUV)与肺炎患者的淋巴细胞活性、炎症反应程度和肺功能丧失程度相关^[5]。有研究显示,在特发性肺纤维化患者 CT 检查正常的肺组织中,PET/CT 检查仍可发现其 FDG 摄取有所增加,提示 PET/CT 可能可以应用于间质性肺炎的早期发现和诊断^[6]。

此外,血清涎液化糖链抗原(KL)-6、表面活性蛋白(SP)-A 和 SP-D 对间质性肺炎具有较高的诊断敏感性和特异性,可作为肺纤维化的标志物,且可预测 DILD 患者预后,但不能作为 DILD 诊断的金标准^[7]。血清 KL-6 也可以作为诊断新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的生物标志物,并可用于区分严重 COVID-19 的不同表型^[8]。另外,外周血嗜酸性粒细胞和炎症标志物也与间质性肺炎相关,但特异性较差。肺功能检查 DILD 的敏感性仍存在较大的不确定性,暂不支持其常规用于 DILD 的早期筛查^[9]。血液学检查、细菌培养及支气管肺泡灌洗液有助于 DILD 的鉴别诊断。

二、鉴别诊断

1. 肺部感染

淋巴瘤患者化疗期间机体免疫力较差,且常伴有粒细胞减少症,容易继发肺部病原体感染,包括细菌、病毒、立克次氏体、真菌和结核分枝杆菌等。伴肺部病原体感染时,患者常出现发热及咳嗽、咳痰等呼吸道症状,严重时可伴呼吸窘迫、低氧血症等。影像学表现根据患者病原体及病程的早晚有所不同,有时与 DILD 难以鉴别,需进一步完善相关实验室检查,如血常规、C 反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、G 试验和痰/血培养等检查。当高度怀疑病原体感染但实验室检查未找到病原学证据时,可行支气管肺泡灌洗行病原学检测。

2. 心源性肺水肿

患者化疗期间由于液体负荷过大可导致急性左心衰竭,引起心源性肺水肿,尤其多见于既往存在心血管病史的患者。心源性肺水肿常突然发作,患者呈端坐呼吸、明显气促、咯白色或粉红色泡沫痰、大汗、烦躁不安等,双肺可闻及广泛水泡音和(或)哮鸣音,心尖区闻及奔马律及收缩期杂音。影像学检查结果可表现为小叶间隔光滑增厚(Kerley B 线)、双肺门蝶形阴影、心脏增大等。需结合患者年龄、既往病史、脑钠肽(BNP)、心脏超声、肺部影像学检查结果等进行鉴别诊断。

3. 合并肺恶性肿瘤/原发淋巴瘤肺部转移

胸部影像学检查结果提示出现新增病灶,应排除合并原发性肺癌、原发淋巴瘤肺部转移的可能,呼吸道症状如咳嗽、气喘及低氧血症等表现可能为肿瘤压迫引起,此时患者一般无发热(除肿瘤热)、炎性指标无

明显异常。此外,PET/CT 检查结果可见肺部高代谢病灶,必要时应行组织活检病理学检查进行鉴别诊断。

4. 放射性肺炎

放射性肺炎是患者正常肺组织在放射治疗中受到射线损伤而引起的炎症反应。轻症患者可无临床症状,严重时可发生肺组织广泛纤维化,导致呼吸功能受损,甚至造成患者呼吸衰竭。病理变化表现为急性期的渗出性炎症反应和慢性期的广泛肺组织纤维化。诊断时应根据患者的肺部照射史、照射剂量、临床表现、实验室以及胸部影像学等辅助检查结果进行诊断。

5. 先前存在的间质性肺炎

DILD 需与其他原因引起的间质性肺疾病进行鉴别,如特发性间质性肺炎、结缔组织相关性间质性肺炎等。应充分了解患者的职业接触史及结缔组织相关疾病病史,完善自身抗体检测,并且结合患者抗肿瘤药物治疗前胸部影像学检查进行鉴别诊断。

三、淋巴瘤治疗过程中引起 DILD 的常见药物

1. 化疗药物

(1)博来霉素(BLM):BLM 是治疗霍奇金淋巴瘤常用的细胞毒性抗生素,最严重的并发症是肺炎和肺纤维化,大约有 10% 的患者会出现 BLM 诱导的肺炎,其中 20% 可能危及生命。导致肺炎的机制可能为免疫介导的超敏反应和潜在的遗传易感性^[10]。

(2)甲氨蝶呤(MTX):MTX 常用于具有中枢神经系统侵犯高危因素患者的预防及原发或继发中枢淋巴瘤患者的治疗。MTX 的临床应用可导致 MTX 相关性肺炎,发生率为 0.3% ~ 11.6%。MTX 相关性肺炎的发病机制尚不明确,大部分学者认为其与超敏反应有关,IL-8 可能在 MTX 相关性肺炎中发挥重要作用^[11]。

(3)吉西他滨:吉西他滨相关肺炎的发生率为 0.02% ~ 0.27%,临床表现包括非特异性症状,如咳嗽、呼吸困难、发热和低氧血症,可能导致严重的肺部损伤,但相关死亡率较低。吉西他滨与其他药物(如紫杉醇和埃罗替尼)联合治疗时,肺炎发生率更高^[12]。

(4)脂质体阿霉素:聚乙二醇化脂质体阿霉素为脂质体包裹的蒽环类抗肿瘤药物,前期药代动力学研究提示脂质体阿霉素半衰期更长、血药浓度更高,具有更强的抗肿瘤作用,且能减少心脏毒性、脱发、恶心及呕吐等不良反应的发生^[13]。但对比普通蒽环类抗肿瘤药物,脂质体阿霉素可明显增加药物相关间质性肺炎的发生,发生率较高(21.1% ~ 38.7%)^[14]。临床上脂质体阿霉素常用于老年、合并心脏器质性病变或大肿块的患者,考虑到间质性肺炎发生率较高,使用过程中应注意监测患者的临床症状、体征、血氧饱和度及胸部 CT。

2. 靶向药物

(1) CD20 单抗: 利妥昔单抗是一种嵌合鼠-人抗 CD20 单克隆抗体, 用于治疗 CD20 阳性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。最常见的不良反应与输注相关, 包括发热、畏寒和寒战。利妥昔单抗所致肺部损伤, 如隐源性机化性肺炎和间质性肺炎较为少见, 大多数来自小样本的病例报告。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可能参与其肺部损伤的发生^[15]。

(2) 抗体药物偶联物 (ADC): ADC 药物通过用连接体将细胞毒小分子和抗体连接起来, 使抗体与肿瘤细胞膜上的特异性抗原结合, 诱发胞吞作用后, 抗体和其上连接的细胞毒小分子进入细胞, 诱发细胞凋亡。在血液恶性肿瘤中, CD22、CD30、CD33、CD79b 和 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 等靶点显示出一定的疗效。同时, ADC 药物如 CD30 单抗、CD79b 单抗相关性肺部损伤也时有发生^[16]。

3. 免疫治疗

(1) 免疫检查点抑制剂: 免疫检查点抑制剂主要包括程序性死亡受体 1 (PD-1) 抗体、程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 抗体和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂。免疫治疗在霍奇金淋巴瘤、自然杀伤细胞 (NK 细胞)/T 细胞淋巴瘤等亚型中展现出令人惊喜的疗效, 但其可导致免疫检查点抑制剂相关性肺炎的发生, 表现为肺实质局部或弥漫性的炎症, CT 典型表现为不透明的磨玻璃影。PD-1 单抗免疫相关性肺炎的发病率为 5% ~ 12%, 免疫相关肺炎的中位发生时间为治疗后的 2.8 个月 (9.0 天 ~ 19.2 个月)。与单药治疗相比, PD-1 单抗/ PD-L1 单抗联合治疗可增加免疫相关肺炎的发生风险^[3, 17]。此外, 联合靶向药物或化疗药物、合并基础肺疾病及胸部放疗史也会增加免疫性肺损伤的发生风险。

(2) 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T): 在治疗包括淋巴瘤的血液恶性肿瘤中展示出显著的抗肿瘤效能。但 T 细胞输注后通常会导致大量细胞因子的释放, 造成细胞因子释放综合征 (CRS), 这是 CAR-T 细胞治疗的标志性毒性。这种毒性的特征是全身性免疫激活, 导致发烧、厌食、肌痛和呼吸功能不全, 可影响身体的任何器官系统, 包括心血管系统、呼吸系统、表皮组织、消化系统、肝脏、肾脏、血液系统和神经系统^[18]。虽然某些 CRS 的表现可能是轻微和自限性的, 但部分患者在 CART 治疗后可能出现相当严重的 CRS, 需要积极干预。经过 CD19 CAR-T 治疗, 有 40% ~ 50% 的患者表现为缺氧的肺毒性^[19]。严重呼吸窘迫或衰竭对患者具有致命性。当考虑 CRS 相关肺毒性时, 应根据患者的毒性分级给予吸氧、无创/有创正压通气, 并可给予托珠单抗或司妥昔单抗加皮质类固醇治疗和支持性对症治疗。

四、DILD 的机制及高危因素

化疗药物和靶向治疗导致肺部损伤的机制及高危因素尚不完全清楚。DILD 可能的机制是药物损伤肺泡细胞、肺泡毛细血管内皮和支气管上皮, 随后使细胞因子的释放和炎症细胞聚集, 导致成纤维细胞迁移、增生, 产生细胞外基质, 从而引起肺纤维化; 也可能是由于机体对药物产生超敏反应形成的免疫效应物质造成肺实质、肺间质炎症, 引起肺部组织损伤^[20]。

关于 DILD 发生的遗传易感性因素, 一项对 26 例 DILD 患者全基因组测序结果显示, 第 22 号染色体开放阅读框 34 (C22orf34) 内含子 1 中的 rs35198919 和 Teashirt 锌指同源盒 2 (TSHZ2) 的内含子 1 中的 rs12625311 和 DILD 发生密切相关^[21]。虽然 C22orf34 的功能尚待阐明, 但与其他人体组织相比, C22orf34 在肺组织中基因表达水平较高^[22], 但其具体机制还需后续研究证实。

现有的研究结果表明, 发生 DILD 的危险因素因涉及的疾病和药物不同而有所不同, 报道较多的危险因素包括肿瘤类型、高龄、亚洲人群、先前存在的间质性肺炎或肺纤维化、吸烟史、肺部基础疾病、联合治疗及多线治疗^[23]。

五、DILD 的治疗及预后

淋巴瘤患者治疗过程中出现咳嗽、发热及呼吸困难, CT 检查结果有新增的肺部病变时, 应高度考虑 DILD。诊断 DILD 时应首先停用可能引起肺损伤的药物。对于临床症状轻微、影像学及肺功能检查结果轻度异常的患者, 应给予甲泼尼龙 1 ~ 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 口服。糖皮质激素应在症状恢复至少 6 周后逐渐减药至停药, 可根据患者的一般情况、肺部损伤严重程度及对糖皮质激素的反应考虑重新使用或永久停用可能引起肺部损伤的药物。对于呼吸困难明显或影像学表现较重的患者, 恶化的缺氧症状可危及其生命, 应永久停药并给予甲基泼尼龙 2 ~ 4 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉注射, 症状缓解后 8 周逐渐减药至停止。接受相当于 20 mg 泼尼龙治疗的肿瘤患者, 可考虑预防性抗肺炎孢子菌肺炎及真菌感染。对于单纯型 DILD, 仅需要单纯使用糖皮质激素; 若并发感染或肿瘤进展, 需同时行抗感染、抗肿瘤等对症处理。

当无明确病原体感染证据, 但无法排除合并病原体感染可能时, 建议采用糖皮质激素联合经验性抗生素治疗。免疫检查点抑制剂治疗前使用抗生素与患者更差的预后相关, 而免疫治疗期间使用抗生素不影响其疗效, 但抗生素使用时间/免疫检查点抑制剂治疗使用时间比例的升高与更差的疗效相关^[24]。

在停药和 (或) 同时使用糖皮质激素后, 部分患者

可完全恢复。然而, DILD 异质性较强、预后差异大。相当一部分患者通过糖皮质激素治疗后临床症状和肺部感染未能得到改善, 并逐渐恶化出现呼吸衰竭、多器官衰竭、基础恶性疾病的进展, 导致死亡。抗肿瘤药物引起的 DILD 死亡率为 14.0% ~ 51.3%^[1]。

尼达尼布(Nintedanib)是一种用于治疗特发性肺纤维化的酪氨酸激酶抑制剂, 是血管内皮生长因子(VEGF)受体、成纤维细胞生长因子(FGF)受体和血小板衍生生长因子(PDGF)受体的强效抑制剂, 具有抗纤维化、抗炎和抗血管生成活性。在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中, 尼达尼布可显著减少肺纤维化和血管增生, 使微血管结构正常化, 并与肺功能和炎症改善的趋势相关^[25]。但目前尼达尼布用于治疗 DILD 的报道较少。也有文献提示抗 IL-6 通路及沙利度胺可能有利于抗肺纤维化^[26-27]。

六、总结与展望

DILD 的发生往往会造成患者治疗的延迟, 由于淋巴瘤进展速度较快, 延迟化疗会造成患者疾病进展及耐药的发生。因此, 肿瘤科医生在淋巴瘤的诊治过程中应充分掌握患者的既往史、吸烟史以及各类药物对患者肺部的影响程度, 避免和减少 DILD 的发生; 定期对高危患者进行胸部 CT 筛查, 对患者在药物治疗后出现的发热、咳嗽、呼吸困难和低氧血症应予以重视, 并及时完善肺部 HRCT 检查、病原学筛查及血气分析, 必要时行支气管镜检、肺泡灌洗液检查及肺功能检查, 考虑 DILD 诊断时, 应尽早给予含糖皮质激素的综合治疗, 重症患者需请呼吸科等相关科室协助诊断和治疗。

未来的研究可从遗传易感性、药物动力学和免疫学等角度探索 DILD 的发生机制, 从基础发病机制方面找出更为精准的高危因素和生物标志物, 加强对高危患者的症状、体征及胸部影像学的监测, 避免或减少 DILD 的发生, 实现对 DILD 的早期诊断与干预, 并且可进一步研究尼达尼布、IL-6 及沙利度胺等抑制肺纤维化的作用机制和其对 DILD 的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review[J]. J Clin Med, 2018, 7(10): 356.
- [2] Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis; thin-section CT findings in 60 patients[J]. Radiology, 2002, 224(3): 852-860.
- [3] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 709-717.
- [4] Cleverley JR, Sreanot NJ, Hiorns MP, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings[J]. Clin Radiol, 2002, 57(4): 292-299.
- [5] Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease[J]. Thorax, 2019, 74(6): 611-619.
- [6] Win T, Thomas BA, Lambrou T, et al. Areas of normal pulmonary

parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(2): 337-342.

- [7] Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(3): 378-381.
- [8] Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, et al. Serum KL-6 can distinguish between different phenotypes of severe COVID-19[J]. J Med Virol, 2021, 93(1): 158-160.
- [9] Bui A, Han S, Alexander M, et al. Pulmonary function testing for the early detection of drug-induced lung disease: a systematic review in adults treated with drugs associated with pulmonary toxicity[J]. Intern Med J, 2020, 50(11): 1311-1325.
- [10] Watson RA, De La Peña H, Tsakok MT, et al. Development of a best-practice clinical guideline for the use of bleomycin in the treatment of germ cell tumours in the UK[J]. Br J Cancer, 2018, 119(9): 1044-1051.
- [11] Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(11): 1900-1906.
- [12] Sahin IH, Geyer AI, Kelly DW, et al. Gemcitabine-Related Pneumonitis in Pancreas Adenocarcinoma-An Infrequent Event: Elucidation of Risk Factors and Management Implications[J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(1): 24-31.
- [13] Shi NQ, Li Y, Zhang Y, et al. Deepened cellular/subcellular interface penetration and enhanced antitumor efficacy of cyclic peptidic ligand-decorated accelerating active targeted nanomedicines[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 5537-5559.
- [14] Zhou T, Shen Q, Peng H, et al. Incidence of interstitial pneumonitis in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving immunochemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and rituximab[J]. Ann Hematol, 2018, 97(1): 141-147.
- [15] Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease[J]. Am J Hematol, 2007, 82(10): 916-919.
- [16] Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 704-715.
- [17] Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(24): 6051-6060.
- [18] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1): 47-62.
- [19] Acharya UH, Dhawale T, Yun S, et al. Management of cytokine release syndrome and neurotoxicity in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(3): 195-205.
- [20] Jessurun NT, Drent M, van Puijenbroek EP, et al. Drug-induced interstitial lung disease: role of pharmacogenetics in predicting cytotoxic mechanisms and risks of side effects[J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(5): 468-477.
- [21] Udagawa C, Horinouchi H, Shiraishi K, et al. Whole genome sequencing to identify predictive markers for the risk of drug-induced interstitial lung disease[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223371.
- [22] Battle A, Brown CD, Engelhardt BE, et al. Genetic effects on gene expression across human tissues[J]. Nature, 2017, 550(7675): 204-213.
- [23] Lung Cancer group, Chinese thoracic society. Expert consensus on prevention and treatment of checkpoint inhibitor pneumonitis[J]. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi, 2019, 42(11): 820-825.
- [24] Galli G, Triulzi T, Proto C, et al. Association between antibiotic-immunotherapy exposure ratio and outcome in metastatic non small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2019, 132: 72-78.
- [25] Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model[J]. Angiogenesis, 2017, 20(3): 359-372.
- [26] Renaud L, da Silveira WA, Takamura N, et al. Prominence of IL-6, IGF, TLR, and Bioenergetics Pathway Perturbation in Lung Tissues of Scleroderma Patients With Pulmonary Fibrosis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 383.
- [27] Dong X, Li X, Li M, et al. Inhibitory effects of thalidomide on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via regulation of thioredoxin reductase and inflammations[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(10): 4390-4401.

(收稿日期: 2021-05-18)

(本文编辑: 余晓曼)