

艰难梭菌感染叠加免疫介导的腹泻和结肠炎一例

简梓晴, 何 琼*

暨南大学附属第一医院消化内科, 广东 广州

收稿日期: 2025年10月21日; 录用日期: 2025年11月14日; 发布日期: 2025年11月25日

摘 要

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合化疗是转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一线标准治疗, 可显著改善患者长期生存, 但免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)的发生可能影响治疗进程, 其中肠道毒性是常见的irAEs之一, 主要表现为ICIs导致的免疫介导的腹泻和结肠炎(immune-mediated diarrhea and colitis, IMDC), 由于艰难梭菌感染(Clostridium difficile infection, CDI)与IMDC的临床表现存在重叠, 两者所致腹泻的鉴别具有一定挑战性, 若处理不当可能导致治疗中断或危及患者生命安全, 因此及时鉴别诊断、规范毒性管理及合理制定ICIs再挑战策略, 对保障治疗获益至关重要。本文报道1例转移性NSCLC患者接受ICIs及化疗治疗中出现CDI叠加IMDC的诊疗过程, 为转移性NSCLC患者ICIs相关腹泻和结肠炎提供临床参考。

关键词

艰难梭菌感染, 免疫检查点抑制剂, 免疫相关性结肠炎, 伊匹木单抗, 纳武利尤单抗, 肺非小细胞肺癌

A Case of Clostridium Difficile Infection Superimposed on Immune-Mediated Diarrhea and Colitis

Ziqing Jian, Qiong He*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: October 21, 2025; accepted: November 14, 2025; published: November 25, 2025

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) combined with chemotherapy are the first-line standard

*通讯作者。

文章引用: 简梓晴, 何琼. 艰难梭菌感染叠加免疫介导的腹泻和结肠炎一例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 2341-2348. DOI: 10.12677/acm.2025.15113356

treatment for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), which can significantly improve the long-term survival of patients, but the occurrence of immune-related adverse events (irAEs) may affect the treatment process, among which intestinal toxicity is one of the common irAEs, mainly manifested as immune-mediated diarrhea and colitis (IMDC) caused by ICIs. Due to the overlap in the clinical manifestations of Clostridium difficile infection (CDI) and IMDC, it is challenging to differentiate diarrhea caused by the two, and if not properly handled, it may lead to treatment interruption or endanger the patient's life. Therefore, timely differential diagnosis, standardized toxicity management, and the rational development of ICIs re-challenge strategies are crucial to ensuring treatment benefits. This article reports the diagnosis and treatment of CDI superimposed on IMDC in a patient with metastatic NSCLC receiving ICIs and chemotherapy, which provides a clinical reference for ICIs-related diarrhea and colitis in patients with metastatic NSCLC.

Keywords

Clostridium Difficile Infection, Immune Checkpoint Inhibitors, Immunemediated Colitis, Ipilimumab, Nivolumab, Non-Small Cell Lung Cancer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近几十年来, 靶向程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)、程序性死亡配体-1 (PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 通路的 ICIs 改变了恶性肿瘤治疗趋势。然而, 临床上 ICIs 的扩大使用导致所报告 irAEs 的发生率随之增加。本文报道 1 例转移性 NSCLC 患者接受 ICIs 及化疗治疗中出现 CDI 叠加 IMDC 的诊疗过程, 并对相关文献进行复习, 为转移性 NSCLC 患者 ICIs 相关腹泻和结肠炎提供临床参考。

2. 病例特点

患者男性, 67 岁, 因“确诊肺低分化非小细胞癌 4 月余, 腹泻半月余”于 2025 年 7 月 7 日入院。患者于外院 2025-02 行胸部 CT 结果考虑右上肺前段肺癌并右肺门、纵隔淋巴结转移, 后行纤支镜检查 + 活检, 术后病理(右上叶前段开口处)送检粘膜组织中可见排列呈巢团状结构的肿瘤细胞, 细胞核椭圆形, 胞浆稍丰富, 间质纤维组织增生, 免疫组化结构: CK(+), P40(-), P63(-), NapsinA(-), TTF1 (MX011) (-), Ki67 (约 80%+), ALK-P (D5F3) (-), ALK-P (Neg) (-), SMARCA4 (+, 未缺失), SMARCA2 (部分弱+), 特殊染色结果: 粘液卡红(-)。组织改变肺低分化非小细胞癌, 倾向非特殊类型。

外院分别在 2025-03-12 予“伊匹木单抗 50 mg d1 + PD1 欧狄沃 200 mg d1”方案; 2025-04-03 予“PD1 欧狄沃 200 mg d1”方案; 2025-4-24 予“伊匹木单抗 50 mg d1 + PD1 欧狄沃 200 mg d1”联合方案; 2025-05-22 予“卡铂 200 mg d1-2 + 白蛋白紫杉醇 280 mg d1 + PD1 欧狄沃 200 mg d1”方案治疗。2025-06-16 患者无明显诱因出现腹泻, 解水样便, 6 次/天, 伴腹痛, 至外院就诊, 2025-06-17 入院完善相关检查: 血常规: WBC $6.19 \times 10^9/L$, NEUT% 56.2%, Hgb 111 g/L, LYM% 34.2%; 粪便常规: OB 阳性; 2025-06-18 艰难梭菌谷氨酸脱氢酶检测: 阳性, 完善影像学检查: (1) 胸部 CT 平扫 + 增强: ① 右上肺前段肺癌灶较前增大, 灶周阻塞性肺炎较前增多; 拟右侧叶间裂多发转移较前增大; 右肺门、纵隔淋巴结转移, 部分较前稍增大。② 所见胸 8 椎体骨转移, 余胸椎骨质密度欠均匀。③ 左上肺尖后段磨玻璃结节同前, 拟局灶炎症与非典型腺瘤样增生鉴别。④ 两肺多发实性结节同前。⑤ 主动脉硬化。(2) 上腹、肾脏、盆腔 CT 平扫 + 增强: ① 肝内外胆管稍扩张, 胆总管壁稍增厚, 炎性改变? ② 增强扫描动脉期

肝左叶异常强化灶, 拟灌注异常可能。③ 胆囊底壁稍增厚, 考虑胆囊腺肌症与胆囊炎鉴别。④ 肝右叶、脾内多发小钙化灶。⑤ 双肾囊肿。⑥ 腹腔及腹膜后多发小淋巴结。⑦ 前列腺小钙化灶。⑧ 扫及左侧第 6 前肋骨质吸收、破坏, 待排骨转移。

外院住院期间治疗上予口服头孢呋辛(0.25 g, 口服, 2 次/日), 疗程不详, 抗感染治疗, 余以止泻, 护胃抑酸, 维持内环境稳定等对症处理, 效果欠佳, 后经消化内科会诊于 2025-06-19 转消化科进一步治疗。2025-06-20 血常规: WBC $5.59 \times 10^9/L$, Hgb 108 g/L, NEUT% 65.6%, LYM% 25.6%; PCT 0.266 ng/ml; CRP 13.95 mg/dl; 诺如病毒核酸检测阴性; 艰难梭菌谷氨酸脱氢酶检测: 阴性。2025-06-23 甲型流感病毒及乙型流感病毒核酸检测、新型冠状病毒核酸检测均阴性。2025-06-24 巨细胞病毒 DNA $< 5.0E+02$ Copies/mL; EB 病毒 DNA 定量 $< 5.0E+02$ Copies/mL。2025-06-25 结核菌涂片检查: 未发现抗酸杆菌。2025-06-26 真菌 1-3- β -D-葡聚糖定量检测: < 10.00 pg/mL; 结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应(酶联斑点法): 阴性(-); 霉菌抗原检测: < 0.1000 ug/L; 隐球菌抗原检测: 阴性。治疗上予“万古霉素(0.125 g, 口服, q6h, 06-21 至 06-26)、亚胺培南(1g, 静滴, q8h, 06-27 至 07-01)”抗感染, “甲泼尼龙(40 mg, 静滴, 1 次/天, 07-01 至 07-03)”抗炎, 余予补液、止呕、维持内环境稳定、护肝、护胃抑酸等。2025-07-03 复查相关指标: 血常规: WBC $8.65 \times 10^9/L$, Hgb 108 g/L, NEUT% 85.0%, LYM% 12.0%; PCT 0.034 ng/ml; CRP 4.02 mg/dl, 当地医院建议肠镜检查, 患者及家属拒绝。2025-07-05 患者好转出院, 出院时无发热、腹痛、腹泻, 大便 1~2 次/天, 成形软便。

2025-07-07 患者再次腹泻, 解水样便, 6~8 次/天, 伴恶心呕吐、发热, 体温峰值 38.5°C , 由 120 送至我院急诊, 入我院急诊时心率 135 次/分, 血压 85/75 mmHg, 予补液、退热等对症处理后, 请我科会诊后拟“大便异常”收入我科。患者自发病来, 精神一般, 纳差, 入睡困难, 小便正常, 大便如上所述, 体重变化情况不详。“高血压病史”3 年余, 目前规律服药(氨氯地平阿托伐他汀钙片 5/10 mg, 口服, 1 次/天)。入科后查体体温 36.7°C , 脉搏 72 次/min, 呼吸 16 次/min, 血压 90/61 mmHg, 神志清, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿性啰音及少许哮鸣音。腹软, 中上腹、脐周压痛。肠鸣音 10 次/分。入我科后完善相关检查: 2025-07-07 血常规: WBC $6.74 \times 10^9/L$, NEUT% 40.40%, LYM% 41.40%, MONO% 16.60%, Hgb 134 g/L, PLT $166.00 \times 10^9/L$; 血清样淀粉蛋白 A 433.79 mg/L; PCT 0.177 ng/ml; CRP 166.51 mg/dl; ESR 87 mm/h。2025-07-08 左、右手一般细菌、厌氧菌培养及鉴定: 阴性。粪便潜血阳性。粪便艰难梭菌毒素检测: 阴性(-), 艰难梭菌抗原检测: 阴性(-)。粪便真菌培养及鉴定: 少量念珠菌生长。轮腺病毒 + 诺如病毒抗原检测: 诺如病毒抗原 GII 阴性, 诺如病毒抗原 GI 阴性; 轮状病毒阴性; 腺病毒阴性。入科后患者夜间出现血压下降(78/51 mmHg), 予补液、去甲肾上腺素泵入维持血压。综合以上结果, 不能排除 CDI 可能, 予“万古霉素(0.125 g, 口服, q6h)”抗感染, 余予止吐、止泻、调节肠道菌群、维持内环境稳定、补液扩容、营养支持等。患者 07-08 夜间再次出现发热, 峰值 39.2°C , 腹泻 10 余次, 伴恶心、呕吐、腹痛等症状, 考虑患者既往有使用 ICI 病史, 且外院已使用头孢呋辛、万古霉素、亚胺培南抗感染、甲泼尼龙抗炎治疗, 入院后使用万古霉素抗感染治疗, 患者仍反复腹泻, 不能排除合并 ICI 导致的 IMDC 可能, 予糖皮质激素(甲强龙 40 mg, 静滴, 1 次/天, 07-08 至 07-10)治疗, 患者 07-09 起无腹泻。07-11 完善肠镜检查“见图 1”: 回肠末端见多发小隆起, 局部充血水肿, 予取病理; 回盲部、升结肠、肝曲未、横结肠/脾曲未见异常; 降结肠、乙状结肠及直肠黏膜充血水肿、发红, 点状糜烂, 分别予取组织病理; 肛门见痔。内镜诊断: 1. 结直肠炎症 2. 末端回肠炎 3. 内痔。病理结果“见图 2”: 镜下描述: 镜下见黏膜重度慢性炎伴糜烂, 黏膜内多量淋巴、浆细胞及少量嗜酸粒细胞浸润, 伴杯状细胞轻度减少。诊断: 1.(回肠末端)黏膜慢性活动性炎; 2.(降结肠)黏膜活动性炎; 3.(乙状结肠)黏膜活动性炎; 4.(直肠)黏膜活动性炎。07-11 调整糖皮质激素使用方案: 每日口服醋酸泼尼松片 30 mg, 每周减 5 mg。患者出院后无再次腹泻, 体重较出院时增加 1.5 公斤。2025-08-01 患者自行停药, 再次出现腹泻, 至我院门诊就诊, 予继

续每日口服醋酸泼尼松片 20 mg, 服药后随访得知患者无再次腹泻。

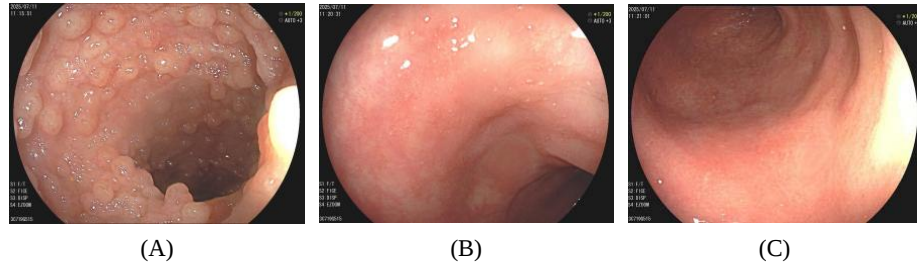


Figure 1. The colonoscopy (A~C) of the patients was the terminal ileum, sigmoid colon, and rectum, respectively
图 1. 患者结肠镜(A~C)分别为回肠末端、乙状结肠、直肠

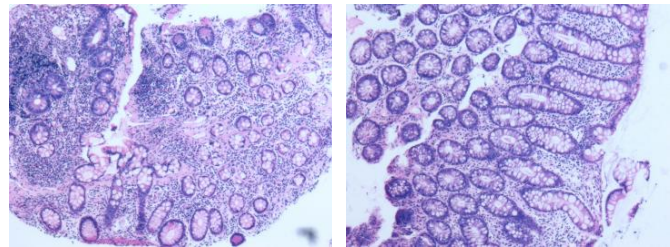


Figure 2. Pathological images
图 2. 病理图像

3. 讨论

近年来, NSCLC 治疗从“化疗主导”向“精准免疫联合”时代转变。对于 NSCLC, 一线治疗选择已覆盖单药免疫(PD-1/PD-L1 抑制剂)、双免疫(PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂)、免疫联合化疗、免疫联合靶向治疗等多类方案, 显著改善恶性肿瘤患者的预后。例如在治疗转移性 NSCLC 中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫方案、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗及 2 周期化疗与单纯化疗相比, 可带来持久的长期临床获益, 总生存率、无治疗生存期优于化疗组[1][2]。临床上 ICI 的扩大使用导致所报告 irAEs 的发生率随之增加[3][4], 同时治疗方案的多元化也带来了不良反应谱的复杂化。其中, 肠道毒性是常见的 irAEs 之一, 主要表现为 ICI 相关腹泻和结肠炎。

免疫单药治疗或者免疫联合化疗主要应用于无明确驱动基因突变的患者, 免疫单药方案毒性相对温和, 免疫联合化疗由于 irAEs 与化疗毒性的叠加, 3/4 级 irAEs 发生率较免疫单药方案高。研究显示在严重 irAEs 方面, 与免疫单药组相比, 免疫联合化疗组患者在一线治疗时发生严重 irAEs 的风险升高, 但在二线或后续治疗中未见此趋势[5]。双免疫联合(PD-1 抑制剂 + CTLA-4 抑制剂)通过双重解除免疫检查点抑制, 增强 T 细胞活化效应, 该方案毒性较单药治疗显著升高, 且肠道毒性出现更早[6]-[8]。一项随机对照试验的荟萃分析结果表明与单独使用伊匹木单抗相比, 纳武利尤单抗、伊匹木单抗联合治疗发生腹泻的风险更高。此外, 与单独使用伊匹木单抗相比, PD-1 抑制剂单药治疗导致发生胃肠道不良事件的风险更低[9]。

ICI 常引发免疫介导腹泻与结肠炎, 由于感染性肠炎(如 CDI)与 IMDC 的临床表现存在重叠(如均可能出现腹泻、腹痛), 两者所致腹泻的鉴别具有一定挑战性。ICI 诱导的自体组织驻留记忆 T 细胞(TRM 细胞)活化影响上皮屏障完整性、防御功能和再生, 使肠道通透性升高[10], 同时免疫治疗患者因肠道免疫激活可能降低黏膜修复能力, 成为 CDI 高危人群。免疫激活导致的肠道炎症微环境艰难梭菌过度增殖释放毒素引发的感染性腹泻。艰难梭菌毒素破坏黏膜屏障完整性, 使肠道自身抗原暴露, 激活更多自身

反应性 T 细胞, 加剧 IMDC。在接受 ICI 治疗且因胃肠道症状排查 CDI 的患者中, CDI 发生率接近 10%, 其中同时合并 IMDC 患者与仅 CDI 患者相比, 临床症状更严重且持续时间更长, 3~4 级腹泻发生率更高, 症状中位持续时间更长[11][12]。CDI 合并疑似或确诊 IMDC 患者的高危特征包括: 接受 CTLA-4 抑制剂(尤其是 CTLA-4 + PD-(L) 1 联合方案), 3~4 级腹泻或 3~4 级结肠炎, 且多伴随更长的症状持续时间、更高的住院率及更慢的治疗响应[12]。双 ICI 方案较单 ICI 方案更易诱发 IMDC, IMDC 患者的腹泻平均持续时间显著长于 CDI 患者[13]。

IMDC 与感染性肠炎(尤其是 CDI)症状重叠, 目前因缺乏 CDI 在该人群中的管理数据而缺乏临床决策循证依据。对于 CDI, 指南推荐口服万古霉素(125 mg)或去甲万古霉素(100 mg)每 6 小时 1 次, 初治的疗程均为 10 天[14]。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南建议免疫介导的腹泻和结肠炎 G1 级患者, 通常采取观察、补液或应用止泻剂(如洛哌丁胺)等支持治疗, G2~4 级患者需首先鉴别其他腹泻病因, 并尽早启动激素治疗, 必要时加用英夫利昔单抗, 英夫利昔单抗难治, 可换用维得利珠单抗[15]。一项研究显示, 多数 CDI 患者仅通过抗生素治疗(口服万古霉素、甲硝唑或二者联用)即可缓解, 无需免疫抑制治疗, 中位临床响应时间 6 天。部分高危患者需联合免疫抑制治疗, 需在抗生素基础上加用糖皮质激素或二线生物制剂(英夫利昔单抗、维得利珠单抗)[12]。

目前指南建议对于中、重度结肠炎患者暂停免疫治疗, 对发生危及生命的 G4 级患者建议永久停用免疫治疗[15]。关于 ICI 相关 irAEs 后是否重启 ICI 及重启时机, 需结合患者既往治疗获益、irAEs 控制情况、基线免疫状态及治疗的安全性等综合评估。“初始对 ICI 应答但因 irAEs 停用”的 NSCLC 患者, 发现与永久停用 ICI 的患者相比, 接受再挑战治疗的患者未获得明确生存获益。而在“因 irAEs 停用 ICI 前未产生应答”的患者中, 接受再挑战治疗的患者 PFS 和 OS 优于未重启 ICI 的患者[16]。一项研究指出, ≥3 级 irAEs 后, ICI 重启时机需警惕 ICI 再挑战的二次 irAEs 风险, 且重启 ICI 患者的疾病进展风险随时间增加[17]。一项利用病例数据对首次 irAEs 重启同种 ICI 治疗的研究显示, 癌症患者发生 irAEs 后, 使用同种免疫检查点抑制剂(ICIs)进行再挑战治疗时, 导致初始 ICI 治疗中断的同种 irAEs 高于出现新发不同类型 irAEs; 不同 ICI 方案再挑战的复发率存在差异, 抗 CTLA-4 单药、联合治疗再挑战复发率均高于抗 PD-1/抗 PD-L1 单药[18]。

本例患者初始谷氨酸脱氢酶(glutamate-dehydrogenase, GDH)检测阳性, 经抗生素治疗后 GDH 转阴, 检测毒素阴性。GDH 阳性仅提示粪便中存在艰难梭菌, 无种属或产毒特异性; 毒素检测阴性则表明当前无显著游离活性毒素(或毒素水平低于检测下限)。指南推荐先用敏感的筛查试验(核酸扩增试验(nucleic acid amplification test, NAAT)、GDH 检测), 再用特异性试验(如毒素 A/B 免疫检测)确认活跃感染。由于 GDH 与毒素检测的敏感性存在差异, 可能出现“GDH 阳性/毒素检测阴性”的结果, 给临床决策带来不确定性, 需进一步结合临床判断。在 ICI 患者中, 该模式发生与 ICI 介导的肠道菌群失衡密切相关, ICI 抑制肠道黏膜免疫后, 艰难梭菌易替代定植, 但尚未达到产毒致病阈值。这种结果可能由三种原因导致: 一是存在产毒艰难梭菌, 但因毒素检测敏感性较低而未检出; 二是存在非产毒艰难梭菌; 三是不存在艰难梭菌, GDH 为假阳性。指南推荐对于 GDH 或 NAAT 任一项阳性而艰难梭菌毒素检测阴性的 CDI 疑似患者, 建议重新做检测或启动经验性治疗。抗生素治疗后艰难梭菌检测结果转阴, 可能有以下的临床意义, 例如表明抗生素治疗抑制或者清除了肠道内产毒的艰难梭菌, 使其数量下降到常规检测方法无法探测的水平。检测转阴结合患者的临床症状的缓解或相继发生, 可以评估目前使用的抗生素的有效性。然而, 必须审慎解读, 因该结果可能提示患者肠道内有菌但不产毒素, 或产毒量不足以致病, 且由于初始抗生素治疗所致的肠道菌群失调可能持续存在, 患者免疫应答的差异, 患者仍有复发的风险, 提示应至少完成指南推荐的抗生素使用疗程。

本例为老年男性患者, 治疗肺癌过程中先后使用 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂、PD-1 抑制剂单

药使用、PD-1 抑制剂联合化疗的治疗方案。外院入院后腹泻伴发热, 初始予头孢呋辛治疗无效, 艰难梭菌 GDH 阳性, 后使用万古霉素、亚胺培南抗感染, 甲泼尼龙抗炎后, 症状好转出院。后再次出现腹泻伴发热入我院, 入院后予万古霉素抗感染治疗, 但患者出现腹泻次数增加、血压下降等症状提示病情加重, 根据 NCCN 指南分级为重度结肠炎, 考虑 CDI 与 IMDC 并存, 立即予甲强龙治疗, 次日患者无腹泻, 该患者对激素治疗敏感。使用甲强龙 3 天后, 症状改善至 G1 级, 改用口服糖皮质激素, 随后逐步减量, 并暂停免疫抑制剂治疗。后因患者自行停药, 腹泻复发, 再次给予糖皮质激素治疗后患者症状改善。

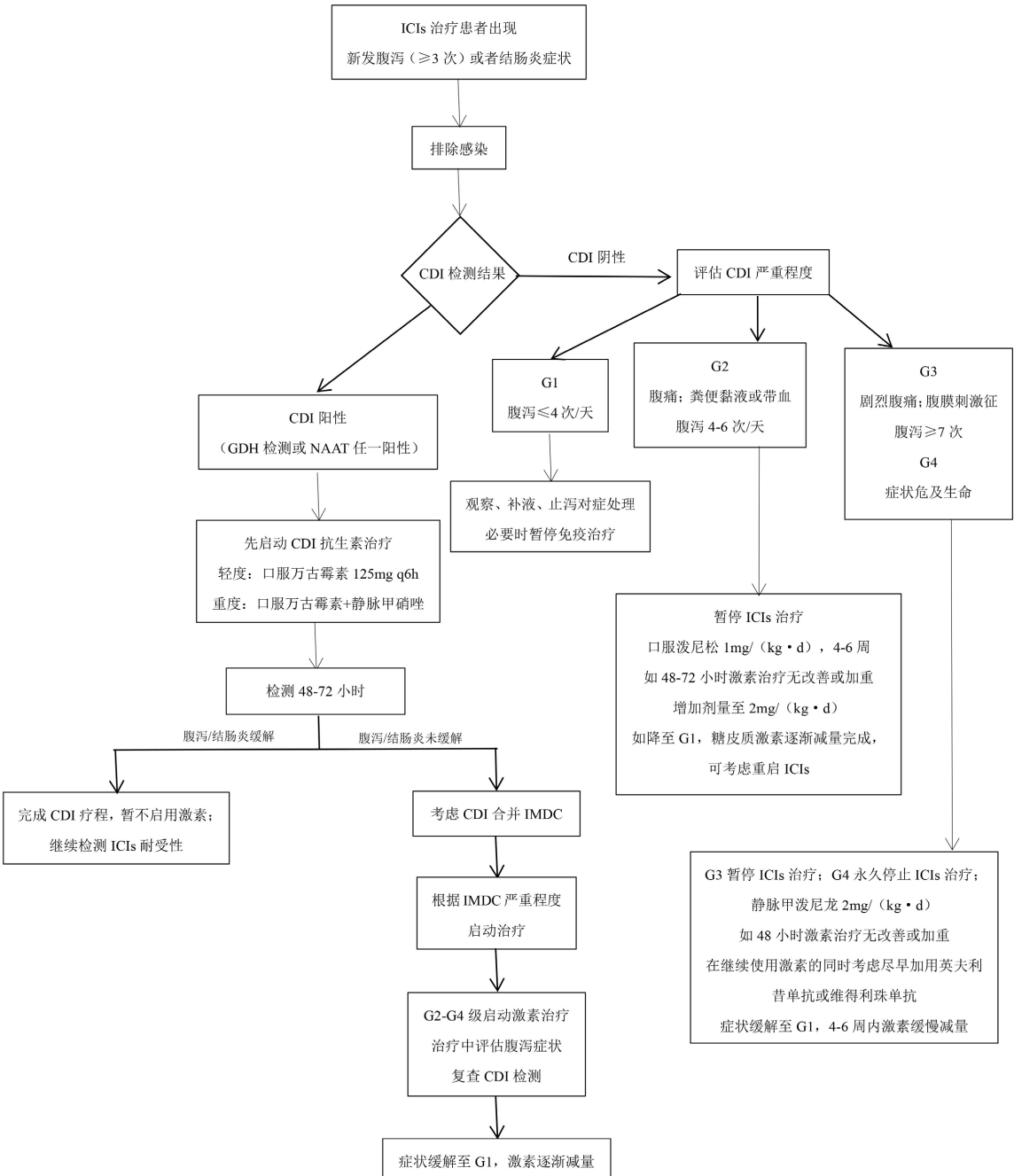


Figure 3. Decision flowchart
图 3. 决策流程图

综上, 在应用 ICI 的肿瘤患者中, 出现新发性腹泻时, 临床上需高度重视 IMDC 的诊断和治疗, 尽早完善粪便相关检查排查是否为肠道感染, 若结果提示为 CDI, 经抗感染治疗后症状持续或加重, 需考虑 CDI 叠加 IMDC 的可能性, 完善肠镜活检, 尽早启动糖皮质激素治疗, 避免因等待检查结果而延误治疗时机, 同时激素减量需遵循循序渐进原则, 避免快速停药导致症状反弹“见图 3”。关于后续抗肿瘤治疗, 建议组织多学科团队(MDT)综合评估, 由消化科、肿瘤科、感染科和临床药学专家共同评估是否重启 ICI 及重启时机。同时, 需加强患者健康教育和定期随访管理, 这对改善长期预后具有关键作用。

参考文献

- [1] Peters, S., Regan, M.M., Paz-Ares, L.G., Reck, M., Borghaei, H., O'Byrne, K.J., *et al.* (2025) Treatment-Free Survival over 6 Years of Follow-Up in Patients with Metastatic NSCLC Treated with First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab versus Chemotherapy in Checkmate 227 Part 1. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 1505-1516. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.05.019>
- [2] Carbone, D.P., Ciuleanu, T., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., *et al.* (2025) Nivolumab plus Ipilimumab with Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Final, 6-Year Outcomes from Checkmate 9LA. *ESMO Open*, **10**, Article ID: 105123. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105123>
- [3] Nielsen, D.L., Juhl, C.B., Chen, I.M., Kellermann, L. and Nielsen, O.H. (2022) Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **109**, Article ID: 102440. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102440>
- [4] Wang, S.J., Dougan, S.K. and Dougan, M. (2023) Immune Mechanisms of Toxicity from Checkpoint Inhibitors. *Trends in Cancer*, **9**, 543-553. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.04.002>
- [5] Heyward, J., Lesko, C.R., Murray, J.C., Mehta, H.B. and Segal, J.B. (2025) Harm-Benefit Balance of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **11**, 707-716. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.0985>
- [6] George, D.J., Spigel, D.R., Gordan, L.N., Kochuparambil, S.T., Molina, A.M., Yorio, J., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of First-Line Nivolumab plus Ipilimumab Alternating with Nivolumab Monotherapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: The Non-Randomised, Open-Label, Phase IIIb/IV Checkmate 920 Trial. *BMJ Open*, **12**, e058396. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058396>
- [7] Kim, T.K., Lee, H.S. and Kim, E.S. (2025) Incidence and Risk Factors of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis in Korean Patients with Cancer. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **40**, 49-56. <https://doi.org/10.3904/kjim.2024.135>
- [8] Kim, S., Lahu, G., Vakilynejad, M., Soldatos, T.G., Jackson, D.B., Lesko, L.J., *et al.* (2022) Application of a Patient-centered Reverse Translational Systems-Based Approach to Understand Mechanisms of an Adverse Drug Reaction of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical and Translational Science*, **15**, 1430-1438. <https://doi.org/10.1111/cts.13254>
- [9] Wei, W. and Luo, Z. (2017) Risk of Gastrointestinal Toxicities with PD-1 Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Medicine*, **96**, e8931. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008931>
- [10] Recaldin, T., Steinacher, L., Gjeta, B., Harter, M.F., Adam, L., Kromer, K., *et al.* (2024) Human Organoids with an Autologous Tissue-Resident Immune Compartment. *Nature*, **633**, 165-173. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07791-5>
- [11] Vasavada, S., *et al.* (2022) Clostridioides Difficile Infection in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Annals of Gastroenterology*, **35**, 393-399. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0722>
- [12] Magahis, P.T., Satish, D., Kamboj, M., Babady, N.E., Baul, J., Kalvin, H.L., *et al.* (2025) Management and Outcomes of Clostridioides Difficile Infection in Patients on Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **23**, 147-155. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.7355>
- [13] Khalid, A.B., Pham, P., Maveddat, A.V., Cunningham, G.M., Calderon, G. and Hanna, N.H. (2023) Clostridium difficile Infection and Immune Mediated Diarrhea and Colitis in Patients with Cancer on Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, e14683. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e14683
- [14] 章晓红, 王旻, 王瑞钰, 郑薇, 王建, 李洋, 等. 《中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024 版)》解读[J]. 西部医学, 2025, 37(8): 1097-1102.
- [15] Thompson, J.A., Schneider, B.J., Brahmer, J., Zaid, M.A., Achufusi, A., Armand, P., *et al.* (2024) NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. *Journal of the National Comprehensive*

- Cancer Network*, **22**, 582-592. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0057>
- [16] Santini, F.C., Rizvi, H., Plodkowski, A.J., Ni, A., Lacouture, M.E., Garbarin-Gelwan, M., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Re-Treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunology Research*, **6**, 1093-1099. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-17-0755>
 - [17] Mahmood, U., Josephides, E., Chitnis, M., Skwarski, M., Gennatas, S., Ghosh, S., *et al.* (2025) Predictors and Outcomes of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients Following Severe Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity: A Real-World UK Multi-Centre Study. *Cancers*, **17**, Article No. 2819. <https://doi.org/10.3390/cancers17172819>
 - [18] Dolladille, C., Ederhy, S., Sassier, M., Cautela, J., Thuny, F., Cohen, A.A., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge after Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, 865-871. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0726>