

药物性肺损伤的研究新进展

詹心萍¹ 卢梦诗¹ 贾璇¹ 霍薪利² 伍嘉铭² 马加威¹ 嵇丹丹¹ 罗亮^{1,2}

¹南京医科大学附属无锡第二医院,江苏无锡 214002; ²南通大学医学院,江苏南通 226019

通信作者:罗亮, Email: luoliang0916@163.com

【摘要】 药物性肺损伤(DLI)是药物导致呼吸系统包括肺、支气管、肺血管及胸膜等发生的急性或慢性损伤,为药源性疾病的常见类型。在规范使用药物进行预防、诊断和治疗疾病的过程中,DLI通常由药物直接或间接引起,不同药物和不同个体的相互作用使DLI发病机制错综复杂,临床表现多变多样。近年来,随着药物种类的日益增多,DLI的发生率呈增高趋势。由于DLI相关药物种类繁多,而且临床症状、影像学表现以及诊断缺乏特异性,临床延迟诊断时有发生,不可逆性肺损伤可能性增加。现从DLI的危险因素、相关药物、临床诊断、治疗措施等4个方面的研究进展进行综述,以期加深临床医生对DLI的理解。开展相关基础与临床研究以建立DLI风险预测模型及精准诊疗方式仍为临床迫切需要。

【关键词】 肺损伤; 药物; 药物相关不良反应

基金项目:江苏省无锡市第二人民医院“雁阵人才”培养计划(YZLJ06)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.028

Research progress on drug-induced lung injury

Zhan Xiping¹, Lu Mengshi¹, Jia Xuan¹, Huo Xingli², Wu Jiaming², Ma Jiawei¹, Ji Dandan¹, Luo Liang^{1,2}

¹Wuxi No.2 Hospital Affiliated Nanjing Medical University, Wuxi 214002, Jiangsu, China; ²Nantong University, Nantong, 226019, Jiangsu, China

Corresponding author: Luo Liang, Email: luoliang0916@163.com

【Abstract】 Drug-induced lung injury (DLI) is an acute or chronic injury of the respiratory system including the lungs, bronchi, pulmonary vessels, and pleura caused by drugs, which is a common type of drug-induced disease. DLI is usually caused directly or indirectly by drugs in the process of prevention, diagnosis, and treatment of diseases by standardized use of drugs. The interaction between different drugs and different individuals makes the pathogenesis complicated and the final performance varied. In recent years, with the increase of drugs, the incidence of DLI increased. Because of the variety of DLI related drugs, atypical clinical symptoms, non-specific imaging findings and diagnosis, missed diagnosis, misdiagnosis, and delayed diagnosis often occur, which leads to the possibility of irreversible lung injury. This paper reviewed the research progress of DLI from 4 aspects: risk factors, related drugs, clinical diagnosis, and treatment measures, in order to deepen clinicians' understanding of DLI. It is still an urgent need to carry out relevant basic and clinical research to establish DLI risk prediction model and accurate diagnosis and treatment.

【Key words】 Lung injury; Drug; Drug-related adverse reactions

Fund program: Second People's Hospital of Wuxi City, Jiangsu Province "Flying Geese Talent" Training Program (YZLJ06)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.028

药物性肺损伤(drug-induced lung injury, DLI)是药物原因所导致的弥漫性肺部疾病,严重时可导致呼吸衰竭(呼衰),属于药物不良反应的一种,其中弥漫性肺疾病以肺实质非特异性炎症和间质纤维化为主要表现。目前,已知有600多种药物可能会引起肺损伤,临床表现为药物性肺炎、支气管哮喘、肺水肿和肺纤维化等多种类型,其中药物性肺炎最为常见,且通常表现为间质性肺炎。

DLI的发生与药物本身的毒性或免疫反应有关,占有药物不良反应的6%~7%,也是急性或慢性肺疾病越来越常见的原因之一。尽管如此,临床医生对DLI的认识远没有药物性肝损伤和药物性肾损伤充分。现从常规诱发DLI的药物、DLI的危险因素、DLI的治疗等几方面进行综述,从而为DLI的防治提供参考。

1 常见诱发DLI的药物

1.1 新型抗肿瘤药物:近年来,针对肿瘤而研发的新药层

出不穷,新型抗肿瘤药物包括紫杉醇类、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)和酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)等,此类药物在临床应用过程中DLI的发生也日渐多见。

紫杉烷类药物可以导致多种类型的肺损伤,包括肺炎、肺浸润、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1]及呼衰等。紫杉烷类药物包括紫杉醇和多西紫杉醇。紫杉醇相关肺损伤多与急性超敏反应有关,可表现为支气管痉挛和呼吸困难等症状;多西紫杉醇相关肺损伤常与迟发性超敏反应有关,主要表现为间质性肺炎,严重时会出现呼衰。临床一旦发现肺损伤,应立即停用此类药物,皮质醇、机械通气等治疗可能有益^[2]。

在部分使用ICI治疗的患者中会出现免疫相关不良事件,其中ICI肺炎(ICI pneumonia, CIP)尤其值得关注。Suresh等^[3]的研究表明,CIP的发生率为19%,其中原发疾病为鳞

状非小细胞癌以及使用程序性死亡受体 1 抑制剂或程序性死亡 - 配体 1 抑制剂治疗的患者中 CIP 的发生率相对较高, 性别、年龄、联合放疗以及原有肺部基础疾病等可能增加 CIP 发生的风险^[4]。CIP 是一种非感染性肺炎, 其临床症状各异, 影像学及病理组织学也呈多样性, 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中多可见 CD4⁺ 细胞为主的大量淋巴细胞分布。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 将 CIP 分为 4 个等级, 2~3 级 CIP 推荐口服或静脉滴注 (静滴) 激素治疗, 4 级 CIP 首选静滴激素治疗。

表皮生长因子受体 TKI (epidermal growth factor receptor TKI, EGFR-TKI) 的代表药物有吉非替尼、阿法替尼和奥西美替尼。据统计, EGFR-TKI 相关肺损伤的发生率为 1.1%~2.2%, 其中日本人的发病率最高^[5]。EGFR-TKI 可引起多种肺损伤类型, 其中较严重的是间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)。EGFR-TKI 相关 ILD 是一种罕见但严重的肺部不良反应, 患者常表现为低热、咳嗽和急性呼吸困难等。目前三代 EGFR-TKI 均有诱发 ILD 的报道, 研究表明, 奥西美替尼相关 ILD 的发生率较高^[6]。对于 EGFR-TKI 相关 ILD 的治疗多在早期使用大量皮质醇和其他支持疗法。

1.2 抗菌药物: 任何一种抗菌药物都有引起肺损伤的可能, 其中较常见的有硝基呋喃类、磺胺类和 β -内酰胺类。临床研究表明, 硝基呋喃妥因相关肺损伤的发生率为 1%, 常见于急性肾脏病、老年和女性患者^[7]。硝基呋喃妥因引起的肺损伤可以表现为急性、亚急性和慢性肺部疾病, 其中急性肺损伤最常见 (约占 90%), 多在用药后 2 h~10 d 出现发热、呼吸困难、嗜酸粒细胞增多等症状; 慢性肺损伤常发生在用药后的数月至数年, 表现为进展性呼吸困难, 往往发展成间质性肺纤维化, 预后往往较差^[8-9]。磺胺类药物中柳氮磺胺吡啶较易引起肺损伤, 最常见的类型为嗜酸粒细胞肺炎和间质性肺炎, 但致命病例相对少见。 β -内酰胺类药物中青霉素可引起过敏性肺炎和药源性红斑狼疮样肺炎等。

1.3 抗风湿药物: 抗风湿药物包括非甾体类抗炎药、改善病情抗风湿药及生物制剂 3 类, 也可导致不同类型及不同严重程度度的肺损伤。阿司匹林是抗炎的代表药物, 最常见的肺损伤表现为支气管哮喘, 常与药物剂量无关, 发病快慢不一, 但严重者可危及生命。甲氨蝶呤和来氟米特是两种易引起肺损伤的抗风湿药, 所致肺部不良反应最常见为间质性肺炎。甲氨蝶呤相关间质性肺炎通常发生在治疗早期且与药物使用剂量无关, 一般表现为干咳、呼吸困难, 但预后较好。来氟米特相关间质性肺炎发生率较甲氨蝶呤低, 主要表现为伴严重炎症反应的急性呼吸窘迫, 最严重的病理类型是弥漫性肺泡损伤。生物制剂相关肺损伤的发病率为 1%, 其中以肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制剂相关肺炎较常见。

1.4 其他药物: 为了早期识别 DLI 的发生, 临床医生应充分认识和了解具有肺毒性药物的种类。除前述几种药物外,

可引起肺损伤的药物还包括抗心律失常药物、镇静药、中草药等。在抗心律失常药物中, 胺碘酮相关肺损伤的发生率为 5%~15%, 包括多种类型的肺部不良反应, 其中较严重的是 ARDS。近年来, 不少研究报告了中草药有造成肺脏毒性的风险, 需要引起人们的重视。小柴胡汤是被报道诱发肺损伤较多的中药方剂, 有潜在增加肺纤维化的风险^[10-11]。野百合中含有的野百合素可引起迟发性肺损伤, 导致肺静脉淤血以及肺动脉高压。此外, 被报道引起肺损伤的中药方剂还包括柴苓汤、清肺汤和小青龙汤等。镇静药物如地西洋、氯丙嗪等均可导致肺脏毛细血管通透性增加, 进而引起药物性肺水肿。

2 DLI 的危险因素

明确 DLI 的危险因素可为降低 DLI 的发生提供重要的判断依据, 按 DLI 的危险因素可将接受不同药物治疗的患者分为高危和低危两类, 对于疾病本身治疗方案的选择与调整有现实意义。年龄 ≥ 60 岁、有吸烟史、现有或既往有肺部病变、肾功能减退、遗传因素、联合放化疗等均是 DLI 发病的危险因素, 其中使用抗肿瘤药物以及原发疾病为肺腺癌是 DLI 最关键的危险因素^[12]。

3 DLI 的临床诊断

3.1 诊断标准与分级: DLI 是基于患者在用药后出现呼吸系统症状/体征或肺部影像学改变而作出的诊断, 需要排除新的肺部感染或肿瘤进展等情况。DLI 的诊断必须满足以下标准: ① 有服用已知能导致 DLI 药物的经历; ② 使用药物后出现的临床、影像学 (或) 组织病理学表现与文献报告相符; ③ 排除肺部感染、肿瘤、肺水肿等其他肺脏疾病; ④ 停药后肺脏损伤改善; ⑤ 再次服药后肺脏损伤恶化^[13]。

DLI 的严重程度分级有利于更加准确地判断肺脏损伤的严重程度, 并为及时给予针对性治疗提供依据。然而, 由于 DLI 的病因、临床症状、组织病理异质性, 达成统一的严重程度分级标准至今仍存在着现实困难^[14]。尽管如此, 在 DLI 类型之一——CIP 的多种严重程度分级标准中, NCCN 指南中的分级标准相对实用, 该指南依据 CIP 临床症状结合影像学表现将其分为 4 级: 1 级为无临床症状, 病变局限于一叶肺或肺实质病变范围 $< 25\%$; 2 级为出现新的呼吸道症状或原有症状加重, 患者吸氧浓度升高; 3 级为临床症状严重, 日常活动受限, 病变累及所有肺叶或肺实质病变范围 $> 50\%$; 4 级为危及生命的呼吸功能损害。该分级标准的缺点是未提供特异性的判断指标。

3.2 其他诊断方法: 由于肺脏损伤的非特异性, DLI 的诊断比较困难, 通常采用排除性的诊断方法。临床症状、影像学表现、血清预测因子、支气管肺泡灌洗结果等也可为 DLI 的诊断提供一定帮助。

3.2.1 临床症状: 了解 DLI 的临床症状是诊断的重要组成部分, DLI 可以是无症状肺功能异常, 也可以是存在明显症状的急、慢性肺损伤表现。DLI 的临床症状通常包括咳嗽、低氧血症以及呼衰, 严重时表现为 ARDS。DLI 的临床症状缺乏特异性, 一种药物可能会导致具有不同临床疾病特征

的肺损伤,反之,同一临床症状的疾病也可能会由多种药物引起^[15-16]。

3.2.2 影像学表现:DLI 的影像学表现与组织学类型相关,但可能缺乏特异性。DLI 的病理类型包括弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)、非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、嗜酸性肺炎(eosinophilic pneumonia, EP)、过敏性肺炎(allergic pneumonia, HP)以及机化性肺炎(organic pneumonia, OP)等,每一种病理类型的影像学表现都可能不同。然而,影像学检查却是发现和诊断 DLI 的重要手段之一,高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)与 18 氟脱氧葡萄糖标记的正电子发射断层扫描(18F-FDG-positron emission tomography, 18F-FDG-PET)可以反映 DLI 的程度和分布范围,并有助于评估预后^[17-18]。

有研究表明,接受博来霉素、环磷酰胺和酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者 HRCT 呈现出 DAD 的表现。这种影像学特点与 ARDS 相似,主要表现为区域依赖性肺实变和双侧磨玻璃样影,其中磨玻璃样影的范围随疾病的发展而增加。具有 DAD 影像学特点的患者临床预后通常不佳,需要引起临床医生的高度关注^[19]。NSIP 常由胺碘酮、甲氨蝶呤和卡莫司汀等药物引起,HRCT 主要表现为双侧下肺区域斑片状或弥漫性磨玻璃影,伴牵拉性支气管扩张。随病情发展,常出现肺纤维化的表现如网状结构等。EP 的 HRCT 多表现为双侧或单侧非节段性实变或磨玻璃样影,一般在 4 周内自发消退,预后良好。HP 的发生常与甲氨蝶呤有关,HRCT 表现为无结构变化的弥漫性磨玻璃样影,需要与 HRCT 表现为双侧弥漫性磨玻璃影的肺孢子虫肺炎鉴别。OP 的影像学特点是双侧胸膜下或支气管周围分布不对称实变,接受胺碘酮、乙酰丁洛尔或 ICI 治疗的患者可能会出现这种影像学特点^[20]。DLI 的 HRCT 表现可早发于临床症状,较胸部 X 线更加敏感。虽然 HRCT 表现通常是非特异性的,但对于有特定病理基础的 DLI,HRCT 可作为诊断评估的重要组成部分;尽管如此,Takatani 等^[21]在分析 20 例 DLI 患者的 HRCT 后,提示 HRCT 在预测肺脏组织学类型和预后方面的价值有限。

18F-FDG-PET 可用于早期诊断淋巴瘤患者使用化疗药物诱发的肺损伤,且 DLI 患者的 18 氟脱氧葡萄糖(18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG)摄取率与 DLI 的临床症状呈正相关^[22]。博来霉素是淋巴瘤化疗中的常用药物,18F-FDG-PET 可用于区分博来霉素诱导的活动性肺炎与陈旧性肺损伤,但 18F-FDG-PET 对博来霉素导致肺损伤的诊断却不是特异的。18F-FDG-PET 有助于发现一些无症状 DLI 患者的影像学变化^[23],比 HRCT 能更早发现 DLI,可能与肺损伤初期中性粒细胞吸收 18F-FDG 有关,这也是它可作为早期诊断 DLI 的价值点之一。

3.2.3 预测因子:DLI 的预测指标与其发病机制密切相关。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)是一种加速肺损伤发展的促炎蛋白,可作为肿瘤化疗药物 DLI 的独立预测因子,而 HMGB1 是否能作为治疗靶

点仍有待进一步阐明^[24]。涎液化糖链抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)是一种高相对分子质量糖蛋白,KL-6 升高程度可以预测肺损伤的严重程度及其临床预后^[25]。循环中可溶性血检调节蛋白水平可用来反映内皮损伤^[26],同时可作为 DLI 的预测因子^[27]。药物性肺纤维化的发生主要与经上皮间质转化形成的肌成纤维细胞外基质有关,Konaka 等^[28]研究发现,微核糖核酸-484 是药物诱导上皮间质转化的诊断指标,可用来预测 DLI 肺纤维化的发生。

3.2.4 支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL):与 DLI 的影像学表现相似,BAL 也不是 DLI 的特异性诊断方法,BAL 对 DLI 的诊断主要有以下几个方面的贡献。

BALF 的细胞学分类可以反映 DLI 的病理学类型,若淋巴细胞>15%,提示 DLI 的病理学类型可能为 NSIP、OP 或 HP 等;若中性粒细胞>50%,提示病理学类型可能为 DAD;若嗜酸粒细胞>25%,提示病理学类型可能是 EP。BAL 检查可以完成细胞分类计数,也可以进行分子检测和细胞病理学染色等,从而发挥更大的诊断价值^[29]。

BAL 对 DLI 的诊断主要用于排除肺部感染、肿瘤等原因。使用甲氨蝶呤、英夫利昔单抗等药物的患者容易发生细菌、真菌等感染。Skeoch 等^[14]研究表明,原本诊断为药物性肺间质疾病的 26 例患者,在经依维莫司治疗后行 BAL 检查,发现其中 12 例最终诊断为耶氏孢子虫肺病。BALF 肿瘤标志物检测主要用于鉴别肺部肿瘤,BALF 中的肿瘤标志物常被用作肺部肿瘤的补充诊断,如癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 21-1 片段等^[30]。

4 DLI 的治疗

如前所述,部分 DLI 可能会危及生命。一旦发生,除了停用相关药物和吸氧、机械通气等支持疗法外,也需要积极采取其他的治疗措施。

4.1 类固醇治疗:大部分 DLI 患者需要使用类固醇治疗,以减轻症状并改善疾病预后。不同严重程度 DLI 的类固醇治疗方案不同^[20]。症状较轻的患者通常口服或静脉注射(静注)泼尼松 0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,出现呼吸的重症患者常采用冲击疗法,甲泼尼龙 500~1 000 mg/d 连用 3 d,随后逐步减量。类固醇疗效通常取决于 DLI 的病理类型,病理类型表现为 OP、EP 和 HP 的 DLI 患者对类固醇治疗反应良好,而病理表现为 DAD 的 DLI 患者通常对类固醇治疗无反应。值得注意的是,长期或大剂量使用类固醇治疗的人类免疫缺陷病毒阴性患者有发生肺囊虫肺炎的风险。因此,需要对使用类固醇治疗的 DLI 患者进行肺囊虫肺炎预防^[31]。

4.2 非类固醇治疗:在未使用类固醇治疗前后 48~72 h 出现临床改善的药物性肺炎被认为是类固醇耐药性肺炎。对于这类肺炎,我们可以考虑使用其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、托西利珠单抗和姜黄素等药物抑制或减轻肺脏损伤。Yamada 等^[10]研究表明,对类固醇和其他免疫抑制剂单独治疗无反应的严重 DLI 病例,可通过联合免疫抑制剂、血浆置换和静注免疫球蛋白减轻免疫与炎症反应,进而治疗 DLI。近年来,一些新型药物如小分子网膜素-1 等有望用于治疗

DLI,但仍有待更多的临床研究证明其疗效。

综上所述,DLI 的发生随着药物种类的日益增多而呈增加趋势,DLI 相关认知与理解尚存在较大空间。因样本量少、结果异质性较大等局限性,已开展的临床研究结果尚难以获得广泛推演。当前 DLI 防治尚缺乏统一的临床指南,开展相关基础与临床研究以建立 DLI 风险预测模型及精准诊疗方式仍为临床迫切需要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘涉泱,周干.急性呼吸窘迫综合征的诊断及呼吸支持治疗进展[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(2):247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.
- [2] Kashiwada T, Saito Y, Terasaki Y, et al. Interstitial lung disease associated with nanoparticle albumin-bound paclitaxel treatment in patients with lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49 (2): 165-173. DOI: 10.1093/jco/hyy180.
- [3] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (12): 1930-1939. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.2035.
- [4] Ma K, Lu YL, Jiang SS, et al. The relative risk and incidence of immune checkpoint inhibitors related pneumonitis in patients with advanced cancer: a meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1430. DOI: 10.3389/fphar.2018.01430.
- [5] Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, et al. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (8): 1112-1115. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4526.
- [6] Zhou JY, Liu SY, Wu YL. Safety of EGFR-TKIs for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19 (5): 589-599. DOI: 10.1080/14740338.2020.1753697.
- [7] Milazzo E, Orellana G, Briceño-Bierwirth A, et al. Acute lung toxicity by nitrofurantoin [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14 (4): e237571. DOI: 10.1136/bcr-2020-237571.
- [8] Kabbara WK, Kordahi MC. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: a case report and review of the literature [J]. *J Infect Public Health*, 2015, 8 (4): 309-313. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.01.007.
- [9] Sakata KK, Larsen BT, Boland JM, et al. Nitrofurantoin-induced granulomatous interstitial pneumonia [J]. *Int J Surg Pathol*, 2014, 22 (4): 352-357. DOI: 10.1177/1066896913492849.
- [10] Yamada M, Nakashima K, Ito H, et al. Severe acute respiratory failure due to sai-rei-to-induced lung injury successfully treated by multi-modal therapy including immunosuppressive therapy, plasma exchange, and intravenous immunoglobulin: a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2019, 28: 100955. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100955.
- [11] Matsumoto K, Nakao S, Hasegawa S, et al. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database [J]. *SAGE Open Med*, 2020, 8: 2050312120918264. DOI: 10.1177/2050312120918264.
- [12] Abe M, Tsushima K, Ikari J, et al. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors [J]. *Respir Med*, 2018, 134: 6-11. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.11.009.
- [13] Kawahara T, Yamaguchi M, Onitsuka C, et al. Utility of basophil activation test in a case of daisaikoto-and yokukansan-induced lung injury [J]. *Intern Med*, 2021, 60 (10): 1573-1576. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.6296-20.
- [14] Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (10): 356. DOI: 10.3390/jcm7100356.
- [15] Dana Oprea A. Chemotherapy agents with known pulmonary side effects and their anesthetic and critical care implications [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31 (6): 2227-2235. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.06.019.
- [16] Shannon VR, Anderson R, Blidner A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28 (12): 6145-6157. DOI: 10.1007/s00520-020-05708-2.
- [17] Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the fleischner society [J]. *Radiology*, 2021, 298 (3): 550-566. DOI: 10.1148/radiol.2021203427.
- [18] Distefano G, Fanzone L, Palermo M, et al. HRCT patterns of drug-induced interstitial lung diseases: a review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (4): 244. DOI: 10.3390/diagnostics10040244.
- [19] Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, et al. Drug-related pneumonitis in the era of precision cancer therapy [J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 1: PO.17.00026. DOI: 10.1200/PO.17.00026.
- [20] Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, et al. Thoracic complications of precision cancer therapies: a practical guide for radiologists in the new era of cancer care [J]. *Radiographics*, 2017, 37 (5): 1371-1387. DOI: 10.1148/rg.2017170015.
- [21] Takatani K, Miyazaki E, Nureki S, et al. High-resolution computed tomography patterns and immunopathogenetic findings in drug-induced pneumonitis [J]. *Respir Med*, 2008, 102 (6): 892-898. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.005.
- [22] Zhao MX, Zhang WF. Early detection value of ¹⁸F-FDG-PET/CT for drug-induced lung injury in lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98 (4): 909-914. DOI: 10.1007/s00277-018-3558-4.
- [23] Falay O, Öztürk E, Bölükbaşı Y, et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of bleomycin-induced pneumonitis in Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (5): 1114-1122. DOI: 10.1080/10428194.2016.1236379.
- [24] Nakao S, Yamaguchi K, Iwamoto H, et al. Serum high-mobility group box 1 as a predictive marker for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in patients with lung cancer and interstitial lung disease [J]. *Respir Med*, 2020, 172: 106131. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106131.
- [25] Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2): 792. DOI: 10.3390/ijms22020792.
- [26] 喻文, 罗红敏.支气管肺泡灌洗液中可溶性血栓调节蛋白是重度药物性肺损伤的独立预测因子 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (1): 93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.106.
- [27] Suzuki A, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Soluble thrombomodulin in bronchoalveolar lavage fluid is an independent predictor of severe drug-induced lung injury [J]. *Respirology*, 2017, 22 (4): 744-749. DOI: 10.1111/resp.12965.
- [28] Konaka T, Kawami M, Yamamoto A, et al. miR-484: a possible indicator of drug-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, 23: 486-495. DOI: 10.18433/jpps31448.
- [29] Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12 (9): 4991-5019. DOI: 10.21037/jtd-20-651.
- [30] Li J, Chen P, Mao CM, et al. Evaluation of diagnostic value of four tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid of peripheral lung cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10 (2): 141-148. DOI: 10.1111/ajco.12066.
- [31] Dougan M, Blidner AG, Choi J, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe gastrointestinal and hepatic toxicities from checkpoint inhibitors [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28 (12): 6129-6143. DOI: 10.1007/s00520-020-05707-3.

(收稿日期: 2022-01-29)