·病例报告·

免疫检查点抑制剂相关输尿管/膀胱炎 3 例

李新，沈再红，王友群，孙宇，陈莉莉

【摘要】 免疫检查点抑制剂引起的免疫相关不良事件越来越受到关注，主要涉及皮肤、消化系统、内分泌系统和泌尿系统。本研究报告 3 例免疫检查点抑制剂诱发的输尿管/膀胱炎病例。病例 1 是老年男性肺癌患者，在给予帕博利珠单抗免疫治疗 8 个月后出现了尿痛，予抗感染及针对前列腺增生的治疗无效后考虑免疫性膀胱炎，给予糖皮质激素治疗后症状快速好转。虽然后续给予帕博利珠单抗治疗后症状反复出现，但每次给予激素治疗后都能改善，直至帕博利珠单抗耐药停用后症状不再出现。病例 2 是老年女性肺癌患者，在给予替雷利珠单抗治疗 1 年后开始出现泌尿系刺激症状，严重影响了生活，抗感染治疗无效后完善了膀胱镜检查，病理提示黏膜慢性炎症及肉芽组织增生，考虑免疫性膀胱炎，予停用抗肿瘤治疗并加用糖皮质激素治疗后好转，但恢复抗肿瘤治疗后症状反复发作，最终被迫终止抗肿瘤治疗。病例 3 是老年女性十二指肠恶性肿瘤患者，在给予依沃西单抗免疫治疗 2 周期后出现尿路刺激症状及腰痛。反复抗感染无效后组织了多学科会诊，考虑免疫性膀胱炎，尿培养阳性，在加强抗感染同时给予糖皮质激素治疗后症状改善。本研究强调对于早期识别和管理罕见尿道免疫相关不良事件的重要性，以避免不必要的治疗和抗肿瘤治疗的长期中断。

【关键词】 免疫检查点抑制剂；免疫相关不良事件；输尿管/膀胱炎
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.07.025
【中图分类号】 R693+.3　【文献标志码】 B　【文章编号】 1671-0800(2026)07-0803-04

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）通过破坏抑制 T 细胞反应的免疫检查点信号传导途径，如程序性死亡受体 1（programmed cell death protein 1，PD-1）、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA-4）、T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3（T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3，TIM-3）及 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白（T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain，TIGIT）等发挥作用。通过抑制这种相互作用，这些免疫抑制剂重新激活 T 细胞介导的肿瘤细胞杀伤作用，并增强宿主对恶性肿瘤的免疫监测[1]。这类新型药物应用于各种癌症的基础治疗，如肺癌、恶性黑色素瘤和胃癌等[2-3]，但它们引起的免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）越来越受到关注。这些药物可能诱导或加剧各种自身免疫炎症反应，涉及皮肤、消化系统、内分泌系统和泌尿系统[4]。免疫抑制剂相关输尿管/膀胱炎（ICI-related ureteritis and cystitis，ICI-UC）临床发生率较低，台州市第一人民医院近年来收治了 3 例 ICI-UC 患者，本研究通过观察其临床表现、诊疗经过及治疗效果，总结病例特点，并查阅相关文献，以提高对 ICI-UC 的认识，现报道如下。

1　病例

病例 1，男性，72 岁，2019 年 8 月确诊肺腺癌，行胸腔镜下右肺下叶切除术，术后予 AP（培美曲塞+顺铂）方案化疗。2021 年 2 月疾病复发伴小脑转移，拟行 PC（培美曲塞+卡铂）方案联合帕博利珠单抗免疫治疗 6 个疗程。后予培美曲塞联合帕博利珠单抗免疫维持治疗，末次治疗时间为 2022 年 7 月 5 日，影像学评估病情稳定。患者于 2022 年 8 月 1 日起予帕博利珠单抗单药免疫维持，末次治疗时间为 2022 年 9 月 15 日。2022 年 12 月疾病再次进展，于 2023 年 5 月 3 日病情恶化死亡，见表 1。

患者 2021 年 3 月 24 日起予 PC 方案联合帕博利珠单抗治疗，2021 年 12 月 14 日出现尿痛，查尿常规：尿亚硝酸盐（－），白细胞（+），尿隐血弱（+），尿蛋白（+），尿培养（－）。考虑尿路感染，给予莫西沙星片抗感染，效果欠佳。B 超检查提示前列腺增大，予多沙唑嗪治疗。2022 年 1 月 5 日尿痛症状加重，伴

作者单位：318020 台州，台州市第一人民医院
通信作者：陈莉莉，Email：15105868468@163.com

尿频、尿急，复查尿常规：白细胞（3+），尿隐血（2+），尿蛋白（2+），结合尿白细胞阳性，给予头孢他啶针抗感染，症状亦无明显改善。患者尿培养（－），抗感染不佳，考虑 ICI-UC。2022 年 1 年 15 日加用甲泼尼龙针 40 mg qd 治疗后症状明显改善，使用 7 d 后逐渐减量。2022 年 4—10 月期间患者反复发作尿频尿痛不适，未来院规范治疗，自行居家口服甲泼尼龙片可缓解。后患者疾病进展，停用帕博利珠单抗后尿路症状未再发生。

病例 2，女性，61 岁，2023 年 2 月确诊非小细胞肺癌，下一代测序（nest-generation sequencing，NGS）检测表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）等基因均阴性。于 2023 年 4 月 5 日至 2023 年 7 月 19 日行白蛋白紫杉醇+卡铂化疗联合替雷利珠单抗免疫治疗 6 次。2023 年 8 月 9 日起予以替雷利珠单抗 200 mg 免疫维持治疗（末次治疗时间 2024 年 7 月 23 日），见表 1。

患者 2024 年 4 月起出现尿频尿急尿痛，2024 年 7 月 29 日尿频症状明显加重，就诊泌尿科，给予阿莫西林克拉维酸钾抗感染治疗无效。完善尿常规：亚硝酸盐（－），白细胞（2+），隐血（2+），尿蛋白（2+），尿培养（－），膀胱镜病理提示粘膜慢性炎症及肉芽组织增生（见图 1A ～ B）。结合患者免疫治疗病史及抗生素治疗无效，尿培养（－），考虑 ICI-UC。2024 年 8 月 7 日予泼尼松片 10 mg bid 治疗，联合磷霉素氨丁三醇散抗感染治疗。患者症状无改善，后泌尿系刺激症状明显加重住院。2024 年 8 月 30 日予甲泼尼龙针 40 mg qd 治疗，症状改善不明显，2024 年 9 月 2—5 日改用地塞米松针 10 mg qd，症状好转，后予门诊逐步减量。考虑患者症状迁延不愈，停止免疫维持治疗，原发病治疗进入临床观察阶段。停用激素后（2024 年 10 月 7 日）泌尿系刺激症状再次加重，予地塞米松针 5 mg qd 治疗，症状改善，1 周后改地塞米松片口服 2.5 mg bid。逐步减量，2024 年 12 月 10 日停止用药。患者末次随访 2025 年 7 月 9 日，原发病稳定，未再发生泌尿道症状。

病例 3，女性，66 岁，2021 年 7 月 27 日确诊十二指肠恶性肿瘤伴腹膜后淋巴结转移。2021 年 7 月 31 日于全身麻醉下行根治性胰十二指肠切除术，术后予吉西他滨+替吉奥方案化疗。2024 年 5 月疾病复发，予 FOLFIRINOX（奥沙利铂+亚叶酸钙+伊立替康）方案二线治疗。治疗期间肿瘤标志物升高，疾病进展，予局部放疗联合卡培他滨三线治疗。2025 年 3 月腰椎椎体转移，2025 年 4 月 1 日至 6 月 3 日行白蛋白紫杉醇联合依沃西单抗免疫四线治疗 6 次。2025 年 9 月 8 日复查腰椎 MR 提示局部转移灶进展，后患者未进一步抗肿瘤，予姑息支持治疗，见表 1。

患者于 2025 年 4 月 1 日开始给予依沃西单抗免疫治疗。2025 年 6 月 1 日出现尿频、尿急、尿痛，患者先后自服头孢呋辛酯、左氧氟沙星片，症状无改善。2025 年 6 月 6 日 CT 尿路造影提示左肾上极皮质排泄对比剂滞留，考虑肾盂肾炎改变（见图 1C ～ D）。查尿常规提示尿亚硝酸盐（－），尿白细胞（2+），尿隐血（2+），尿蛋白（3+），超敏 C 反应蛋白 33.73 mg/L，尿培养（－），考虑尿路感染合并免疫不良反应，予哌拉西林他唑巴坦抗感染联合地塞米松 3 mg qd 抗炎治疗后症状改善出院，未持续使用糖皮质激素。2025

表 1　3 例免疫抑制剂相关输尿管/膀胱炎病例基线资料

指标	病例 1	病例 2	病例 3
性别	男	女	女
年龄（岁）	72	61	66
原发病	肺恶性肿瘤	肺恶性肿瘤	十二指肠恶性肿瘤
疾病分期	Ⅳ期	Ⅳ期	Ⅳ期
免疫检查点抑制剂	帕博利珠单抗	替雷利珠单抗	依沃西单抗
联合方案	培美曲塞+卡铂	白蛋白紫杉醇+卡铂	白蛋白紫杉醇
治疗线数	1	1	4
发病时间（个月）	8	12	2
临床表现	尿路刺激征	尿路刺激征	尿路刺激征、血尿、腰痛
是否联合抗生素	是	是	是
对激素治疗反应	好	好	好
预后	死亡	存活	存活

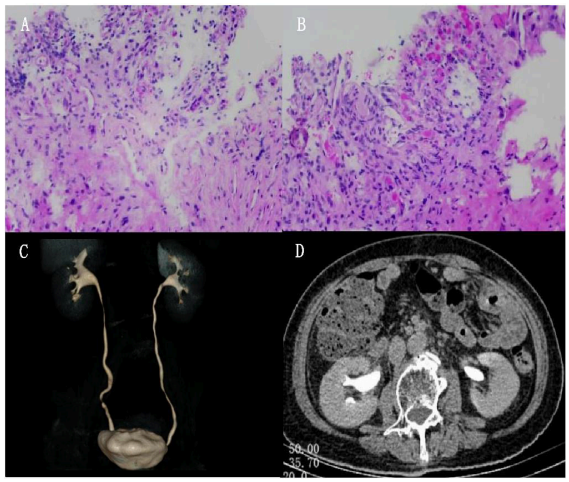
年 6 月 21 日患者再发泌尿系刺激症状伴腰痛不适，予头孢哌酮舒巴坦抗感染，效果差。2025 年 6 月 24 日组织多学科会诊，患者后线抗肿瘤过程中，反复出现泌尿系统症状，合并左侧肾区疼痛，考虑存在感染的基础上合并免疫不良反应。根据会诊意见继续头孢哌酮舒巴坦抗感染，加用甲泼尼龙针 30 mg q12h 抗炎治疗，症状较前改善。2025 年 6 月 26 日患者尿培养提示屎肠球菌 1×10^4 CFU/mL，根据药敏结果加用万古霉素抗感染治疗。结合患者尿培养阳性，激素治疗有效，考虑 ICI-CU 合并泌尿系感染，继续原剂量激素治疗。患者症状改善后，甲泼尼龙减量至 30 mg qd，后改甲泼尼龙片口服，并逐步停药。

本研究获得台州市第一人民医院医学伦理审查委员会批准，免除伦理审查。

2　讨论

输尿管/膀胱炎是一种泌尿系统的黏膜炎性疾病，主要由感染、药物、放疗或免疫异常引起[5]。根据病因可将其分为感染性和非感染性，典型表现包括尿频、尿急、尿痛和下腹部不适[6]。据目前可及的资料显示 ICI-UC 最常见的症状包括尿频、尿急、尿痛，部分患者会出现腹痛、腰痛、尿液浑浊或血尿[7-8]。本研究 3 例均存在上述症状。此外，在 ICI-UC 中，膀胱黏膜和肌层经历炎症细胞（包括肥大细胞）浸润、纤维组织增生和胶原沉积，导致膀胱壁增厚[9]，与病例 2 的膀胱镜病理一致，也为影像学的改变提供病理基础。ICI-UC 的诊断主要依靠接诊医生的临床经验，完善 CT 检查有助于膀胱炎的鉴别诊断，排除由肾结石、癌细胞浸润和结核引起的阻塞性肾脏疾病等情况[10-11]。ICI-UC 的 CT 表现出如膀胱和/或尿道壁增厚且边缘不规则等特征性表现[10,12-13]，严重者可伴发肾筋膜的炎症，病例 3 表现出输尿管的局部增厚狭窄和肾周围的局部炎症渗出，与相关文献报道一致。

膀胱炎通常被认为与细菌感染密切相关，治疗常涉及抗生素，如头孢菌素和喹诺酮类药物[7]。然而，ICI-UC 患者绝大多数未合并细菌感染，抗生素治疗通常无效，或者即使看似有效，也只产生微小的疗效。2025 年北京协和医院报道的 12 例 ICI-UC 患者都表现出尿白细胞阳性[12]，与本文结果一致。同



注：A～B 可见黏膜组织、小灶被覆尿路上皮，间质慢性炎细胞浸润，肉芽组织增生（HE，×200）。C 为两侧肾盂肾盏、左侧输尿管中上段、右侧输尿管中段局部略见扩张，两侧输尿管下段及右侧输尿管上段局部略窄。D 为左肾上极局部皮质强化较邻近皮质略减弱，排泄期局部造影剂滞留。两侧肾盂输尿管见扩张，周围脂肪间隙模糊，考虑渗出性表现

图 1　ICI-CU 的病理及影像表现

时指出重复的阴性尿培养和膀胱和/或尿道壁增厚且边缘不规则的 CT 检查结果是该疾病的诊断特征。经验性抗生素治疗的失败和皮质醇激素快速起效是诊断该疾病的关键特征。本组 3 例初始发病时都被当做尿路感染治疗，其中病例 1 还联合了针对前列腺增生的药物，都未取得理想的效果，后加用皮质醇激素后症状都取得了缓解。所以，对于有 ICIs 使用史、后续出现的膀胱炎的患者，建议定期、多次进行尿培养检测，以排除细菌感染的存在，并慎重评估使用抗生素的必要性，若持续抗生素治疗无效，需首先考虑到 irAEs。

目前，关于 ICIs 毒性管理的相关指南，对于 ICI-UC 的管理未能给出明确的用药方案，治疗上依赖接诊医生的临床经验。本研究 3 例给予的初始皮质醇激素剂量换算成等效泼尼松片分别是 0.45 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、0.32 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、0.34 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。病例 2、3 给予初始剂量，病情未见好转，予加量至 0.64 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、1.07 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 后病情得到控制。同时，病例 1、2 在激素减量过程中出现病情反复，需重新升级激素治疗。Wang 等[12]研究显示，给予中位剂量 0.6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 等效泼尼松片，初始病情都能得到较好的控制，与本文结果相符。因此，笔者认为对于 ICI-UC 患者至少应给予 0.6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 等效泼尼松片的皮质醇激素，并根据病情调整激素剂量。病情控制后，需逐渐减少

激素用量，避免突然减量并警惕长期使用带来的感染风险。

ICIs 可能触发多种 irAE，涉及几乎所有器官，如皮肤、内分泌系统、肺、肠粘膜和泌尿系统[14]。现有研究表明，irAE 可能涉及 Th17 等炎症细胞的激活[15]、免疫耐受降低和分子模拟机制[16]。Okiyama 等[17]的研究认为 ICIs 解除对 T 细胞的抑制，从而增强抗肿瘤免疫应答，然而也导致活化的 T 细胞攻击正常组织，引发类似于自身免疫病的 irAEs。具体到泌尿系统，$CD8^+$细胞毒性 T 细胞的异常浸润被认为是介导组织损伤的关键环节。Chen 等[18]研究表明 ICI-UC 患者中，膀胱组织 PD-L1 的表达显著增加，而在严重 ICI-UC 患者中 PD-L1 的表达更为显著。据此推测，PD-1/PD-L1 单克隆抗体可能激活细胞毒性 T 细胞，攻击表达 PD-L1 的癌细胞和正常尿路上皮细胞，导致 ICI-UC 的发生[10,18-19]。此外，目前关于 ICI-UC 分子调控机制的研究仍存在明显的不足，迫切需要更多学者系统阐述 ICI-UC 的分子病理机制，全面揭示其潜在的调控网络和信号传导途径，从而为制定临床精准预防和治疗策略提供有力的理论依据。

伴随着医药科技的发展，ICLs 会越来越多的用于肿瘤治疗，其相关的不良反应已经引起临床医生的关注。相对于免疫性皮炎这种多发和免疫性肺炎、免疫性心肌炎这种危重的并发症，ICI-UC 更容易被临床医生忽视。在临床实践中，对于有 ICIs 药物治疗史的患者应当有意识的随访患者有无泌尿系统症状，必要时需反复尿培养检查，并及时完善尿路影像学检查和膀胱镜检查，尽早明确诊断。对于确定诊断的患者应及时、个性化的给予皮质醇激素，同时结合其他药物控制症状，改善患者生活质量，尽可能避免影响抗肿瘤治疗进程。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Tang Q, Chen Y, Li X J, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. Front Immunol, 2022, 13: 964442.

[2] Wang D R, Wu X L, Sun Y L. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: Response versus non-response[J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 331.

[3] Cho Y, Ahn S, Kim K M. PD-L1 as a biomarker in gastric cancer immunotherapy[J]. J Gastric Cancer, 2025, 25(1): 177.

[4] Wang P F, Chen Y, Song S Y, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 730.

[5] Masterson J M, Castaneda P R, Kim J. Pathophysiology and clinical biomarkers in interstitial cystitis[J]. Urologic Clin N Am, 2023, 50 (1): 39-52.

[6] Clemens J Q, Erickson D R, Varela N P, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. J Urol, 2022, 208(1): 34-42.

[7] Kolman K B. Cystitis and pyelonephritis[J]. Prim Care Clin Off Pract, 2019, 46(2): 191-202.

[8] Aqeel J, Sawyer K, Zheng Y, et al. Management strategies for patients with non-infectious cystitis: A review of the literature[J]. Curr Urol Rep, 2024, 26(1): 6.

[9] Chung S D, Praveen Rajneesh C, Chen K C, et al. Specific impacts of ketamine on bladder dysfunction and associated histological alterations in rats-A time course validation through transmission electron microscopy[J]. IJMS, 2022, 23(4): 2194.

[10] Li J, Yu Y F, Qi X W, et al. Immune-related ureteritis and cystitis induced by immune checkpoint inhibitors: Case report and literature review[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1051577.

[11] Yan Y, Dou Q Q, Wu X F, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced ureteritis and cystitis in patients with lung cancer and uterine malignancies: A case series and literature review[J]. J Immunother, 2026, 49(3): 108-114.

[12] Wang C Y, Nie M W, et al. Single-center experience with immune checkpoint inhibitor-related ureteritis and cystitis[J]. Front Immunol, 2026, 16: 1727822.

[13] Ji J X, Lai C H, Zhang X W, et al. Immune-related adverse events with renal colic as the main manifestation: A case report of sintilimab-induced ureteritis/cystitis treated by ureteral stent and review of the literature[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1501415.

[14] Chhabra N, Kennedy J. A review of cancer immunotherapy toxicity: Immune checkpoint inhibitors[J]. J Med Toxicol, 2021, 17(4): 411-424.

[15] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunotherapy Cancer, 2017, 5: 95.

[16] Young A, Quandt Z, Bluestone J A. The balancing act between cancer immunity and autoimmunity in response to immunotherapy[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(12): 1445-1452.

[17] Okiyama N, Tanaka R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. Allergol Int, 2022, 71(2): 169-178.

[18] Chen Y K, Yu W, Yang Y, et al. Expression of programmed death ligand-1 on bladder tissues is detected in a clinically and histologically well-defined interstitial cystitis cohort[J]. Neurourol Urodyn, 2018, 37(4): 1396-1404.

[19] Zhou Q H, Qin Z Q, Yan P Y, et al. Immune-related adverse events with severe pain and ureteral expansion as the main manifestations: A case report of tislelizumab-induced ureteritis/cystitis and review of the literature[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1226993.

收稿日期：2026-03-04

（本文编辑：吴迪汉）