中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

曹灵， 李晓牧

引用本文:
曹灵, 李晓牧. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 931–937.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20200716

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤免疫检查点抑制剂相关内分泌疾病

Tumor immune checkpoint inhibitors–related endocrinopathies

中国临床医学. 2019, 26(6): 810–816 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2019.20190914

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922–925 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20200575

免疫检查点抑制剂治疗的肝脏毒性管理

Management of hepatotoxicity related to immune checkpoint inhibitors treatment

中国临床医学. 2020, 27(6): 926–930 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20200562

免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 903–908 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20200578

PD–1抑制剂所致甲状腺毒症1例报告

Thyrotoxicosis induced by PD–1 inhibitor:a case report

中国临床医学. 2019, 26(3): 511–513 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2019.20190297

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200716

·专题报道·

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

曹 灵,李晓牧*

复旦大学附属中山医院内分泌科,上海 200032

[摘要] 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一类新型抗肿瘤药物,通过增强抗肿瘤免疫应答产生抗肿瘤作用,已经在多种恶性肿瘤治疗中表现出显著疗效。由于免疫检查点抑制剂特定的作用靶点和机制,可引起自身免疫和炎症效应,称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。随着免疫检查点抑制剂的广泛应用,其导致的irAEs也越来越受到重视,其中内分泌相关不良事件(如甲状腺功能障碍、垂体炎、肾上腺功能不全等)起病时表现隐匿,不易被发现,导致治疗延误,往往带来严重不良后果甚至危及患者生命。本文将总结既往文献,对免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件的发生率、可能的发病机制、临床表现、诊断等进行述评。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应;内分泌系统

[中图分类号] R 735.7 [文献标志码] A

Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events

CAO Ling, LI Xiao-mu*

Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[**Abstract**] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) is a new type of anti-tumor drugs that produce anti-tumor effects by enhancing the anti-tumor immune response, and have shown significant efficacy in the treatment of various malignant tumors. Due to the specific targets and mechanisms of immune checkpoint inhibitors, they can cause autoimmune and inflammatory effects, known as immune-related adverse events (irAEs). With the wide application of ICIs, irAEs are attracting more and more attention. Among them, endocrine-related adverse events (thyroid dysfunction, hypophysitis, and adrenal insufficiency, *etc.*) are hidden at the onset, which is difficult to be found, leading to treatment delay, often bringing serious adverse consequences and even endangering patients' lives. This article summarizes the previous literature and reviews the incidence, possible pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ICIs-related endocrined adverse events.

[**Key Words**] immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; endocrine system

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)包括抗细胞毒性T淋巴细胞抗原4(anti-cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)抑制剂、程序性死亡因子-1(programmed death 1, PD-1)抑制剂和程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂。这些药物的适应证在恶性肿瘤和疾病环境中不断扩大,从而重塑许多以前的标准治疗方法,给肿瘤患者带来新的治疗机遇。同时,免疫检查点信号通路在维持免疫自我耐受和预防自身免疫性疾病方面也起着关键作用,ICIs治疗同时也会引发自身免疫不良反应,即免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。这些免疫不良事件会影响身体的多个器官,比较常见的是皮肤、结肠、肝脏、肺和内分泌系统等[1-2]。内分泌系统irAEs主要包括甲状腺功能障碍、垂体炎、糖尿病以及原发性肾上腺皮质功能不全[3]。随着ICIs在临床肿瘤治疗中的广泛应用,我们应当提高对ICIs相关内分泌疾病的认识,掌握相关疾病的发病机制、临床症状、诊断、治疗等,及时识别风险,最大程度地实现患者的临床获益。

1 免疫检查点抑制剂概述

免疫检查点(immune checkpoint)是免疫系统

[收稿日期] 2020-03-27 [接受日期] 2020-05-08

[基金项目] 国家自然科学基金(81770770,81970695). Supported by National Natural Science Foundation of China(81770770,81970695).

[作者简介] 曹 灵,博士生. E-mail: caoling18@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: li.xiaomu@zs-hospital.sh.cn

中起抑制作用的调节分子，可防止 T 细胞过度激活导致炎症损伤，而肿瘤细胞利用这一特点，抑制人体免疫反应，逃避免疫监视与免疫攻击，形成免疫逃逸，进而促进肿瘤细胞生长。ICIs 是针对免疫检查点的一类单克隆抗体，能恢复抗肿瘤免疫，从而逆转免疫逃逸或逃避，促进肿瘤细胞死亡。其中，目前已广泛应用于临床的 ICIs 主要有 CTLA-4 抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂。现阶段，国外已被批准上市的 CTLA-4 抑制剂只有伊匹单抗（ipilimumab），另一种药物屈米林单抗（tremelimumab）正处于临床试验阶段[4-5]；获批的 PD-1 抑制剂有帕姆单抗（pembrolizumab）、纳武单抗（nivolumab）和西米单抗（cemiplimab），前 2 种已经在我国批准上市；已上市的 PD-L1 抑制剂有 3 种，分别为杜伐单抗（durvalumab）、阿替唑单抗（atezolizumab）和阿维鲁单抗（avelumab），均未在我国上市[5]。除此之外，国内陆续获批的还有我国自主研发的 3 个 PD-1 抑制剂药物，分别为特瑞普利单抗、信迪利单抗和卡瑞利珠单抗，其中特瑞普利单抗是首个国产药物[6]。

2 免疫相关不良事件

ICIs 可以激活自身反应性 T 细胞，因此亦可激活机体正常免疫反应，带来的毒性作用可能会影响任何器官，出现 irAEs[7]。irAEs 发生率主要取决于使用的药物种类和剂量。据估计，与 ICIs 相关的致命不良事件的发生率为 0.3%～1.3%[7]。与使用单药相比，联合用药导致的 irAEs 更频繁、更危险、更具有致死性。ICIs 联合治疗的致死性毒性事件发生的中位时间约为 14.5 d，而在接受 ICIs 单药治疗的患者中，此类事件的发生往往延迟至 40 d 左右[7-8]。irAEs 可累及人体的任何器官，主要包括皮肤、结肠、肝脏、肺和内分泌系统[9]。其中，内分泌相关不良事件主要表现为内分泌功能紊乱，包括甲状腺功能紊乱、垂体炎、糖尿病及原发性肾上腺皮质功能不全等。针对 irAEs，从 2017 年欧洲临床肿瘤协会（ESMO）发表全球第一部关于免疫治疗不良事件管理的临床实践指南开始[2]，美国肿瘤免疫治疗协会（SITC）[10]、美国临床肿瘤学会（ASCO）[1]、加拿大安大略癌症治疗中心（CCO）[11]、美国国立综合癌症网络（NCCN）陆续发布了相关指南，其中 NCCN 已经更新发布了 4 版指南，最新的为 2019 年 12 月 16 日发布的 2020 年第 1 版[12-14]。2019 年 4 月，中国临床肿瘤学会（CSCO）颁布了免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[15]，这是继 ESMO、SITC、NCCN 和 ASCO 4 大国际组织发布 ICIs 毒性管理共识或指南后发布的全世界第 5 个指南，是我国首部关于 ICIs 治疗的临床管理指南，填补了我国免疫治疗不良反应管理指南的空白。我国的指南将毒性分为 5 个级别：G1，轻度毒性；G2，中度毒性；G3，重度毒性；G4，危及生命的毒性；G5，与毒性相关的死亡[15]。此外，英国内分泌协会[16]、法国内分泌协会[17]以及日本内分泌协会[18]先后颁布 ICIs 治疗内分泌相关不良反应管理指南，但目前国内还没有专门针对内分泌不良反应相关管理指南或共识。为了规范与癌症治疗相关的不良事件的定义，美国国家癌症研究所发布《不良事件通用术语标准》（the common terminology criteria for adverse events，CTCAE），将不良反应主要分为 5 级，1～2 级为轻～中度，3～4 级为重度，5 级为致死性[19]。所以在临床使用 ICIs 的时候更需要关注内分泌相关不良事件，避免出现严重的后果[20]。

3 ICIs 相关内分泌不良事件

在不同的研究结果里，接受 ICIs 治疗的患者中，约 10%可能出现各种程度的内分泌功能紊乱（0～40%）[22-23]，以甲状腺功能障碍、垂体炎报道最多，肾上腺功能不全、糖尿病等其他内分泌疾病少见[7,24-25]。首次给药后平均 9～11 周内出现内分泌功能障碍，但也有延迟发生的可能性[26-27]。

3.1 *甲状腺功能障碍* ICIs 相关甲状腺功能障碍中位发生时间为 18～123 d，最早为 7 d，最迟可达 3 年[28-29]。ICIs 相关的甲状腺功能紊乱包括甲状腺功能减退症（甲减）、甲状腺功能亢进症（甲亢）和甲状腺炎。接受抗 PD-1 治疗的患者与接受抗 CTLA-4 抑制剂治疗的患者产生的 irAEs 不完全相同，甲状腺功能障碍更常见于抗 PD-1 治疗中[9,30-31]。抗甲状腺抗体阳性（无论基线是否为阳性，还是在治疗后检测到为阳性）的肿瘤患者，接受抗 PD-1 治疗后，更容易出现甲状腺相关疾病。有学者提出其可能的发病机制：除 T 细胞介导的免疫反应外，抗 PD-1 或抗 PD-L1 治疗可调节体液免疫反应，从而

使预先存在的抗甲状腺抗体水平升高[31]。

甲减是最常见的ICIs相关甲状腺疾病，CTLA-4单抗和PD-1/PD-L1单抗的联合治疗发病率最高，为10.2%～16.4%[29]。一项大型荟萃分析研究[32]结果显示，在nivolumab（PD-1）、pembrolizumab（PD-1）、ipilimumab（CTLA-4）、tremelimumab（CTLA-4）、atezolizumab（PD-L1）5种ICIs药物中，atezolizumab（PD-L1）引起的甲状腺功能减退风险最高。

甲减的临床表现主要有乏力、疲劳、声音嘶哑、便秘、体质量增加等，如果使用ICIs的患者常规检测甲状腺功能，诊断并不困难。需要注意的是，部分原发性甲减患者早期会有甲状腺毒症表现，如心动过速、易怒、多汗、乏力、食欲亢进等，实验室检查可看到促甲状腺激素（TSH）水平低同时伴FT3和FT4水平升高，TSH受体抗体及甲状腺过氧化物酶抗体可呈阳性改变。这部分患者不适症状通常4周后可自行缓解，逐渐变为甲减症状，此时实验室检查可提示患者存在甲减[29,33]。

根据中国临床肿瘤协会《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》[15]建议，G1级甲减或甲亢无需特殊处理，可继续使用ICIs治疗，定期监测TSH、FT3、FT4即可，如确诊为中枢性甲减，则参照垂体炎治疗方案；G2级甲减需行甲状腺激素替代疗法，G2级甲亢需行甲状腺激素抑制治疗；G3级甲减或甲亢需住院治疗；G4级甲减或甲亢因危及生命，需紧急干预；G2～G4级甲减或甲亢可以继续ICIs治疗，需同时监测TSH及游离T4，定期请内分泌科参与诊治，若G2～G4级甲亢症状明显，需使用β-受体阻滞剂（如普萘洛尔）缓解症状，4～6周复查甲状腺功能，如果TSH仍然低于正常值，FT4/TT3升高，需及时行摄碘率检查排除Graves病。

除了甲减和甲亢，ICIs还可引起甲状腺炎，其发病率低，为1.6%～2.3%，症状不典型，有的可表现为甲状腺毒症，最终结局可能变为甲减。治疗方面，根据症状轻重决定是否治疗，如果症状轻微，建议密切观察随访；如果有类似甲状腺毒症的症状，可使用β-受体阻滞剂对症处理；如果变为甲减，需要L-T4替代治疗，一般预后良好[17]。

3.2 垂体炎 ICIs诱导的垂体炎一般出现在治疗后6～14周，中位发病时间为8周[34]。ICIs相关垂体炎的发病率为1.8%～18.3%，总体来说，使用CTLA-4抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者垂体炎发病率最高（6.4%），单独使用CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂治疗的发病率分别为3.2%、0.4%、＜0.1%[3,35]。有文献[36]报道，使用ipilimumab治疗患者垂体炎的发生率为0～17.4%，并有明显的剂量依赖关系[36]。此外，ICIs诱发的垂体炎在男性中更为常见[37]。

目前ICIs相关垂体炎的机制尚未完全明确。体外研究和小鼠模型研究[22,38-39]发现，在ipilimumab相关的垂体炎中，ipilimumab可激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用。有研究[40]建立抗CTLA-4相关垂体炎的小鼠模型，小鼠垂体的病理提示有造血单核细胞浸润，而且以$CD45^+$淋巴细胞为主。此外，接受抗CTLA-4抗体的小鼠产生针对垂体前叶的抗体。上述研究提示抗CTLA-4抗体可以同时诱导针对垂体的细胞和体液免疫。进一步研究发现，CTLA-4在小鼠和人类垂体均有表达，主要分布在分泌促甲状腺激素的细胞和分泌催乳素的细胞上；在小鼠体内注射抗CTLA-4抗体会引发Ⅱ型超敏反应，激活经典补体通路，补体最终沉积在分泌促甲状腺激素的细胞和分泌催乳素的细胞上。除此之外，Caturegli等[41]解剖6例使用抗CTLA-4抑制剂治疗的肿瘤患者的垂体，发现1例患者有同时合并垂体炎的临床和病理证据，1例垂体有轻度淋巴细胞浸润，但没有垂体炎的临床症状，其余4例垂体结构和功能正常。进一步研究发现，在同时有严重垂体炎的临床和病理证据的患者中有最高水平CTLA-4抗原的表达，提示垂体中表达高水平CTLA-4抗原的患者使用CTLA-4阻断抗体后可通过Ⅳ型和Ⅱ型超敏反应引发垂体炎。

垂体炎的临床症状最常见的是头痛和疲劳。与鞍区压迫（由于垂体增大）相关的临床表现主要包括头痛或视觉缺陷，而由激素紊乱（由于垂体自身免疫性炎症）引起的临床表现包括低血压、恶心、腹痛、厌食、体质量下降、性欲减退、多尿和多饮等[22,42-43]。由于上述症状都不具典型性，所以临床上往往会被误认为与原发病或者其他疾病相关而出现漏误诊。相较于垂体后叶，垂体前叶更易受影响，所以尿崩症不多见；促肾上腺皮质激素（ACTH）、TSH和促性腺功能最易受影响，以ACTH轴受累最严重[44-46]。所以，在开始ICIs治

疗前，进行 TSH、FT3、FT4、ACTH、清晨皮质醇、IGF-1、电解质和葡萄糖等基线水平的评估是有必要的。当患者出现提示垂体炎的症状（如头痛、恶心、虚弱或疲劳等）时，考虑到肿瘤本身和 ICIs 相关垂体炎均会引起相似的临床症状和实验室结果，需要在每个治疗周期之前都进行系统的激素评估[44]。如果患者出现鞍区压迫症状（如头痛或视觉缺陷），患者应及时进行垂体 MRI 检查和内分泌检查，包括性激素、IGF-1、泌乳素、甲状腺功能、早晨皮质醇和 ACTH 等。值得注意的是，MRI 扫描结果正常并不能排除亚临床垂体炎的存在[37,46]。治疗方面，CSCO 发布的《2019 CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》建议先暂停 ICIs 治疗，直至急性症状缓解，根据临床指征给予相应激素替代治疗，如果伴有临床症状，可以用泼尼松龙 1～2 mg/(kg·d)[15]。日本内分泌学会制定的指南[18]建议，对于垂体肾上腺轴功能减退的患者，应给予氢化可的松 10～20 mg/d，一般不使用大剂量的糖皮质激素，若患者垂体明显增大并伴有头痛、视力障碍或视野缺损等症状，可加用糖皮质激素，参考自身免疫性垂体炎治疗剂量（如泼尼松龙 0.5～1.0 mg/(kg·d)）；如果患者同时存在垂体肾上腺轴垂体甲状腺轴功能减退，则必须在开始使用甲状腺激素之前给予氢化可的松；建议在给予氢化可的松 5～7 d 后以低剂量（12.5～25 μg/d）开始给予左旋甲状腺素治疗，根据 FT4 的血清水平进行剂量调整；在患者病情稳定之前，应暂停使用 ICIs。2020 年 NCCN 制定的最新版本的免疫治疗相关毒性管理指南[14]则指出，若患者出现如头痛、恶心、呕吐等严重症状，应根据指征给予大剂量的类固醇激素，直至症状消失 1～2 周后再快速减至生理替代剂量。

3.3 *糖尿病* ICIs 相关的糖尿病一般不多见，中位出现时间为起始治疗后的 8.5 周（1 周～12 月），但起病迅速，临床表现为以糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）起病的暴发性 1 型糖尿病，患者往往有口干、多饮、多尿、体质量下降、恶心、呕吐等症状，实验室检查可发现 C 肽、胰岛素水平低于正常值甚至检测不出，提示胰岛 β 细胞功能衰竭迅速，糖化血红蛋白可轻度升高或正常，少数病例可发现 1 型糖尿病自身抗体阳性[47]。若诊断明确，需尽快使用胰岛素干预，必要时可给予皮下胰岛素泵持续注射控制血糖，如果出现 DKA，需要充分补液，维持内环境稳定，动态监测血气分析、电解质等。

3.4 *原发性肾上腺皮质功能不全* 单药使用 ICIs 发生相关原发性肾上腺皮质功能不全的概率低，为 0.8%～2.0%，但联合用药可使发生率升高至 4.2%[3]。当患者用药后出现低血压休克、低血糖、低钠血症、意识障碍、乏力、高钾血症、不明原因发热、腹痛、皮肤色素沉着等症状时，需要留心是否发生原发性肾上腺皮质功能不全的可能。当接受 ICIs 的患者行超声检查发现肾上腺肿大时，应及时完善电解质、ACTH、皮质醇等相关检查，以排除此病[48]。若患者诊断为原发性肾上腺皮质功能不全，需要积极给予对症、支持、替代（糖皮质激素＋盐皮质激素）等治疗，严重时应立即停止 ICIs 治疗，及时给予糖皮质激素治疗[23]。

3.5 *其他相关内分泌不良事件* 除上述发生率相对较高的 ICIs 相关不良事件外，也有个案报道提示还有其他内分泌腺体受累及。近期有研究[49]报道了 1 例使用 ICIs 后引起的自身免疫性多内分泌腺病综合征（autoimmune polyendocrine syndromes，APS）的个案，患者使用 atezolizumab 后同时患有 Addison 病、1 型糖尿病以及垂体炎，检查结果提示，21-羟化酶和垂体抗体阳性，胰岛细胞抗体阴性，人类白细胞抗原（HLA）分型显示 DRB1＊04 和 DQB1＊03 单倍型。另有 1 例患者使用 nivolumab 后，同时出现甲减和原发性肾上腺皮质功能不全 2 种内分泌不良事件[50]。此外，还有使用 ICIs 后出现甲减的病例[51]。上述病例提示 ICIs 相关的内分泌不良事件可同时累及多个腺体，临床医师在评估不良事件时必须做到周全考虑，同个症状背后可能是多个腺体受影响，需要全面筛查。

4 肿瘤免疫治疗的内分泌系统监测流程

为了能够及早识别 ICIs 引起的相关内分泌不良事件，建议使用 ICIs 治疗前进行内分泌功能初筛，检查项目包括血糖、电解质、甲状腺功能、皮质醇、性激素、内分泌相关抗体等，若有异常，建议内分泌科会诊或多学科协作诊疗（MDT）讨论后考虑治疗及起始治疗方案时机；若患者开始 ICIs 治疗后出现多饮多尿、头痛、恶心呕吐、疲劳等提示内分泌

相关不良反应的症状，需及时完善相关检查，明确是否为内分泌相关不良事件，及时请内分泌科医师协助诊治，出现严重不良反应则须立即停用 ICIs，待症状及相关指标正常后再决定是否继续使用原先治疗方案；使用 ICIs 治疗期间，建议定期进行内分泌相关功能随访，避免严重内分泌相关不良事件的发生（图 1）。

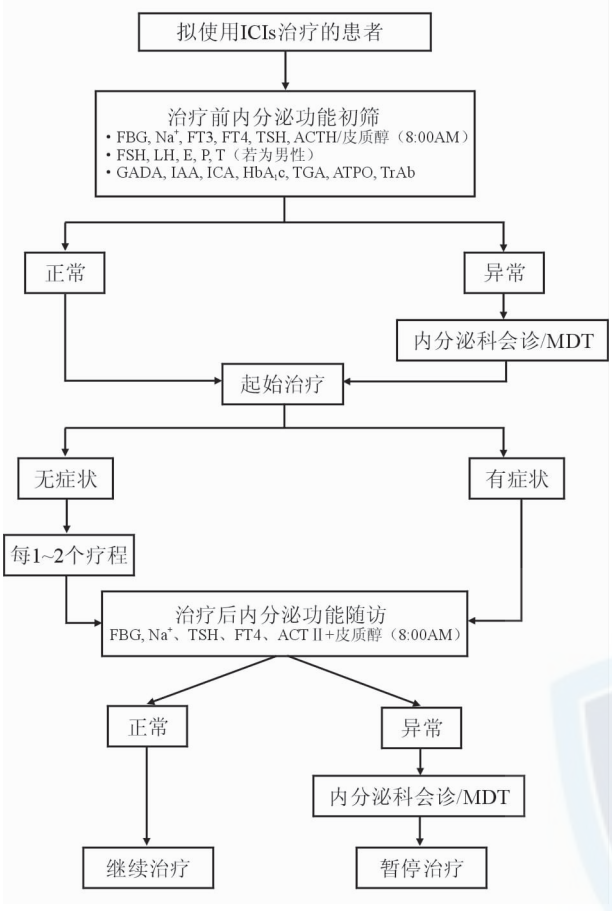

图 1　使用 ICIs 治疗肿瘤的内分泌系统监测流程

5　未来的研究方向

ICIs 相关的内分泌不良事件有较高的发生率，未来还需在几个关键领域进行进一步探究：（1）研究 ICIs 相关的内分泌不良反应发生发展的潜在机制；（2）建立 ICIs 相关内分泌不良反应预测模型；（3）探究内分泌不良反应与 ICIs 疗效及预后的关联性。通过前瞻性队列研究和免疫及相关基础研究，逐步回答这些亟待解决的科学问题。

6　总　结

在过去的数十年里，科学家们对肿瘤免疫反应的认识取得重大突破，这使得临床免疫治疗试验取得快速进展。然而，在临床应用过程中，免疫疗法已经出现了一些特有的、罕见的、易被忽略且让人棘手的不良反应[52]，其中内分泌相关的不良事件也越来越受关注。因为内分泌系统累及多个器官，可多腺体发病，临床症状往往缺乏特异性，部分疾病起病迅速，严重者甚至有生命危险，这就需要临床医师及时识别，尽快诊断和治疗。为了更好地管理严重的 ICIs 相关的内分泌不良事件，肿瘤科专家与内分泌科专家之间的合作显得尤为重要。

参考文献

[1] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768.

[2] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv264-iv266.

[3] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 173-182.

[4] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723.

[5] HARGADON K M, JOHNSON C E, WILLIAMS C J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 62: 29-39.

[6] 国家药品监督管理局. 首个国产 PD-1 抗体药物特瑞普利单抗注射液获批上市[J]. 肿瘤防治研究, 2019(1): 103.

[7] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.

[8] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2093-2104.

[9] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.

[10] 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 Immunother Cancer, 2017,5(1):95.

[11] Cancer Care Ontario. Clinical practice guideline: immune checkpoint inhibitor toxicity management[EB/OL]. (2018-03-01)[2020-10-10]. http://guide.medlive.cn/guideline/16186.

[12] THOMPSON J A. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018,16(5S):594-596.

[13] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019,17(3):255-289.

[14] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020,18(3):230-241.

[15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2019 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[16] HIGHAM C E, OLSSON-BROWN A, CARROLL P, et al. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy[J]. Endocr Connect, 2018, 7(7):G1-G7.

[17] CASTINETTI F, ALBAREL F, ARCHAMBEAUD F, et al. French Endocrine Society guidance on endocrine side effects of immunotherapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2019,26(2):G1-G18.

[18] ARIMA H, IWAMA S, INABA H, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society[J]. Endocr J, 2019,66(7):581-586.

[19] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4. 0[EB/OL]. (2009-5-28)[2020-10-20]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

[20] 曾海銮,高 鑫. 肿瘤免疫检查点抑制剂相关内分泌疾病[J]. 中国临床医学,2019,26(16):810-816.

[21] RUGGERI R M, CAMPENNÌ A, GIUFFRIDA G, et al. Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know)[J]. J Endocrinol Invest, 2019,42(7):745-756.

[22] CHANG L S, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. Endocr Rev, 2019,40(1):17-65.

[23] BARROSO-SOUSA R, OTT P A, HODI F S, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management[J]. Cancer, 2018,124(6):1111-1121.

[24] FERRARI S M, FALLAHI P, ELIA G, et al. Autoimmune endocrine dysfunctions associated with cancer immunotherapies[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(10):2560.

[25] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019,16(9):563-580.

[26] RYDER M, CALLAHAN M, POSTOW M A, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution[J]. Endocr Relat Cancer, 2014,21(2):371-381.

[27] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. Eur J Cancer, 2016,54:139-148.

[28] JOHNSON E D, KERRIGAN K, BUTLER K, et al. Nivolumab-induced hypothyoidism with consequent hypothyroid related myopathy[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020,26(1):224-227.

[29] LEE H, HODI F S, GIOBBIE-HURDER A, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2017,5(12):1133-1140.

[30] KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Ann Oncol, 2017,28(10):2377-2385.

[31] OSORIO J C, NI A, CHAFT J E, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2017,28(3):583-589.

[32] XU C, CHEN Y P, DU X J, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ, 2018,363:k4226.

[33] ORLOV S, SALARI F, KASHAT L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(5):1738-1741.

[34] GIROTRA M, HANSEN A, FAROOKI A, et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management[J]. JNCI Cancer Spectr, 2018,2(3):pky021.

[35] ABDEL-RAHMAN O, ELHALAWANI H, FOUAD M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. Future Oncol, 2016,12(3):413-425.

[36] JOSHI M N, WHITELAW B C, PALOMAR M T, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016,85(3):331-339.

[37] FAJE A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights[J]. Pituitary, 2016,19(1):82-92.

[38] LAURENT S, QUEIROLO P, BOERO S, et al. The

engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF-α production[J]. J Transl Med, 2013,11:108.

[39] VIDARSSON G, DEKKERS G, RISPENS T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions [J]. Front Immunol, 2014,5:520.

[40] IWAMA S, DE REMIGIS A, CALLAHAN M K, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody [J]. Sci Transl Med, 2014,6(230):230ra45.

[41] CATUREGLI P, DI DALMAZI G, LOMBARDI M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series[J]. Am J Pathol, 2016,186(12):3225-3235.

[42] FAJE A T, SULLIVAN R, LAWRENCE D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 4078-4085.

[43] MEI Y, BI W L, GREENWALD N F, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors[J]. Oncotarget, 2016,7(47):76565-76576.

[44] IHARA K. Immune checkpoint inhibitor therapy for pediatric cancers: a mini review of endocrine adverse events[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2019,28(3):59-68.

[45] LUPU J, PAGES C, LALY P, et al. Transient pituitary ACTH-dependent Cushing syndrome caused by an immune checkpoint inhibitor combination[J]. Melanoma Res, 2017, 27(6):649-652.

[46] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4):195-207.

[47] GAUCI M L, LALY P, VIDAL-TRECAN T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review [J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(11): 1399-1410.

[48] NTALI G, KASSI E, ALEVIZAKI M. Endocrine sequelae of immune checkpoint inhibitors[J]. Hormones (Athens), 2017,16(4):341-350.

[49] LANZOLLA G, COPPELLI A, COSOTTINI M, et al. Immune checkpoint blockade anti-PD-L1 as a trigger for autoimmune polyendocrine syndrome [J]. J Endocr Soc, 2019,3(2):496-503.

[50] ZENG M F, CHEN L L, YE H Y, et al. Primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency induced by nivolumab therapy: case report and review[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(44):e8426.

[51] WIN M A, THEIN K Z, QDAISAT A, et al. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism[J]. Am J Emerg Med, 2017,35 (7):1039.e5-1039.e7.

[52] 陆 舜,刘天舒. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展[J]. 中国临床医学,2020,27(6):903-908.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军