



## 免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退临床特征

张蕾, 李晓牧, 陈弘

引用本文:

张蕾, 李晓牧, 陈弘. 免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退临床特征[J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 449-453.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230560>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 垂体柄阻断综合征的临床特征分析

Clinical characteristics of pituitary stalk interruption syndrome

中国临床医学. 2021, 28(1): 90-94 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201568>

#### 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>

#### 真实世界中50例免疫检查点抑制剂相关严重不良反应分析

Analysis of 50 cases of severe adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors in the real world

中国临床医学. 2020, 27(6): 938-944 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201356>

#### 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>

#### 安罗替尼相关甲状腺功能异常: 一项真实世界观察研究

Anlotinib associated thyroid dysfunction: a real-world study

中国临床医学. 2022, 29(3): 421-425 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211992>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230560

· 论 著 ·

## 免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退临床特征



张 蕾, 李晓牧, 陈 弘\*

复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

引用本文 张 蕾, 李晓牧, 陈 弘. 免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退临床特征 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 449-453. ZHANG L, LI X M, CHEN H. Clinical characteristics of hypopituitarism induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(3): 449-453.

**[摘要]** **目的** 探讨免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 诱发的垂体功能减退的临床特征。**方法** 回顾性纳入 2019 年 1 月至 2022 年 6 月在复旦大学附属中山医院内分泌科诊治的使用 ICIs 后出现垂体功能减退的各类肿瘤患者, 分析 ICIs 相关垂体功能减退的临床表现、实验室检查结果、影像学特征。**结果** 共纳入 23 例患者, 其中男性 13 例 (53.5%)、女性 10 例 (43.5%), 平均年龄 (59.5±11.8) 岁。ICIs 包括程序性死亡受体 1 (PD-1) 单抗和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 单抗。23 例患者均出现继发性肾上腺皮质功能减退, 均未出现中枢性尿崩症。累及垂体-甲状腺轴者 3 例 (13.0%); 甲状腺功能正常者 11 例 (47.8%); 出现 ICIs 相关原发性甲状腺功能减退 9 例 (39.1%)。累及垂体-性腺轴者 4 例 (17.4%)。**结论** ICIs 相关垂体功能减退主要表现为继发性肾上腺皮质功能减退, 部分累及垂体-甲状腺轴、垂体-性腺轴, 也可同时出现甲状腺腺体损伤, 表明及时评估 ICIs 治疗中患者的垂体及靶腺功能有助于提高免疫治疗的安全性。

**[关键词]** 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 垂体功能减退; 肾上腺皮质功能减退

**[中图分类号]** R 584.2 **[文献标志码]** A

### Clinical characteristics of hypopituitarism induced by immune checkpoint inhibitors

ZHANG Lei, LI Xiao-mu, CHEN Hong\*

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

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical features of hypopituitarism induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with cancer. **Methods** A retrospective study was conducted to analyze the clinical manifestations, laboratory examination results and imaging characteristics of patients receiving ICIs who were admitted to the Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University from January 2019 to June 2022. **Results** 23 patients were involved, including 13 males (53.5%) and 10 females (43.5%). The average age was (59.5±11.8) years. The ICIs included programmed cell death protein-1 (PD-1) monoantibody and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) monoantibody. Secondary adrenocortical insufficiency occurred in all cases, and diabetes insipidus was not seen. 3 patients (13.0%) had secondary hypothyroidism, 11 patients (47.8%) had normal thyroid function, and 9 patients (39.1%) had ICIs-related primary hypothyroidism. 4 patients (17.4%) had hypogonadism. **Conclusions** ICI-related hypopituitarism mainly manifests as secondary adrenocortical insufficiency, some involving in the hypothyroidism and hypogonadism, as well as thyroid gland damage. It is important to monitor functions of the pituitary and target glands of patients receiving ICIs.

**[Key Words]** immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; hypopituitarism; adrenocortical insufficiency

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是近年来肿瘤治疗的新型药物, 包括程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 单抗、程序性死亡受体配体 1 (programmed death

ligand-1, PD-L1) 单抗和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 单抗<sup>[1]</sup>。ICIs 通过抑制 T 细胞活化, 调控免疫应答, 实现杀伤肿瘤细胞的目的。

**[收稿日期]** 2023-04-02 **[接受日期]** 2023-04-18

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82200896)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82200896)。

**[作者简介]** 张 蕾, 博士, 住院医师。E-mail: zhang.lei7@zs-hospital.sh.cn

\*通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: chen.hong1@zs-hospital.sh.cn

随着ICIs的使用,患者免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)越来越受到重视<sup>[2]</sup>。与其他系统irAEs不同,内分泌系统irAEs多不可逆,且需要终身激素替代治疗。垂体功能减退是常见的内分泌irAEs之一,由于临床表现多样,且缺乏特异性,易被漏诊或误诊,延误治疗而危及生命<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析了ICIs相关垂体功能减退患者的临床特征,以期提高临床对该类疾病的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2019年1月至2022年6月在复旦大学附属中山医院内分泌科诊治的使用ICIs后出现垂体功能减退的患者。收集患者的一般资料,包括性别、年龄、现病史、使用药物史、实验室检查结果等。入组标准:通过病史、临床表现、实验室检查、影像学检查确诊为ICIs相关垂体功能减退。ICIs相关垂体功能减退诊断标准:(1)有明确的ICIs使用史,且垂体功能减退在使用药物之后出现。(2)使用药物前垂体功能正常,用药后出现1种或多种垂体激素缺乏。垂体炎为用药后垂体激素缺乏1种或以上[必须有促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)缺乏],且垂体磁共振(MRI)表现异常;或用药后垂体激素缺乏2种及以上(必须有TSH或ACTH缺乏),同时有头痛和其他症状<sup>[4]</sup>。排除标准:使用ICIs前有肾上腺、甲状腺等内分泌腺体疾病。

**1.2 实验室及影像学检查** 记录血钠、血钾、空腹血糖、糖化血红蛋白水平等,以及尿比重、尿渗透压。采用电化学发光法测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、TSH、血浆皮质醇、ACTH、泌乳素、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇、睾酮。所有患者均接受垂体MRI评估。

**1.3 内分泌腺体功能评估** 垂体-肾上腺轴:检测8:00血浆皮质醇、ACTH,皮质醇 $<133$  nmol/L、ACTH $<7.2$  pg/mL时,诊断为继发性肾上腺皮质

功能减退。垂体-甲状腺轴:继发性甲状腺功能减退定义为FT4 $<12$  pmol/L, TSH水平降低或无明显变化;FT4降低、TSH升高时,诊断为原发性甲状腺功能减退。垂体-性腺轴:测定LH、FSH、雌二醇、睾酮、泌乳素水平,雌二醇或睾酮降低, LH、FSH降低或无明显升高,考虑为性腺功能减退。垂体后叶功能减退:患者存在明显口干,多饮,尿比重 $<1.005$ 时进一步行禁水加压试验。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 26.0进行数据分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,男女性间比较采用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,男女性间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,男女性间比较采用Fisher确切概率法。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况** 共46例患者使用ICIs后出现内分泌系统不良反应收入内分泌科,其中23例患者出现垂体功能减退。23例患者中,男性13例、女性10例,平均年龄( $59.5\pm 11.8$ )岁。原发病包括肝细胞肝癌6例(26.1%),胆管癌、食管癌、肾癌各3例(13.0%),宫颈癌、肺癌各2例(8.7%),黑色素瘤、恶性间皮瘤、肾癌、头颈肿瘤各1例(4.3%)。ICIs包括PD-1单抗和CTLA-4单抗(伊匹木单抗),其中信迪利单抗6例(26.1%)、卡瑞利珠单抗5例(21.7%)、帕博利珠单抗4例(17.4%)、特瑞普利单抗4例(17.3%)、新型临床试验药物2例(8.7%),替雷利珠单抗1例(4.3%);使用伊匹木单抗者仅1例,其同时使用纳武利尤单抗。所有ICIs按单药常规剂量用药,用药周期为每3周1次。使用ICIs至发病的时间间隔为4~52周,中位时间间隔为25.5周(表1)。

**2.2 内分泌腺体功能** 23例患者均出现继发性肾上腺皮质功能减退,其中3例(13.0%)同时出现继发性甲状腺功能减退,9例(39.1%)在确诊前或确诊时出现原发性甲状腺功能减退,余11例(47.8%)甲状腺功能正常。4例(17.4%)患者出现低促性腺激素性性功能减退,男女性各2例。患者皮质醇、ACTH水平均较低,均未行激发试验。23例患者均未出现中枢性尿崩症(表1)。

表 1 免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退患者一般情况

指标	总计(n=23)	男性(n=13)	女性(n=10)	P 值
年龄/岁	59.5±11.8	62.0±10.4	56.3±11.8	0.261
使用ICIs至诊断时间/周	25.5(17,32.7)	27.5(18.5,33.5)	20.0(14.7,29.2)	0.375
体质量指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.2±5.9	23.09(20.3,24.3)	22.2(19.4,22.9)	0.621
收缩压/mmHg	125.0±16.8	130.7±12.4	121.0±19.2	0.182
舒张压/mmHg	71.5±16.8	73.8±7.8	65.4±14.9	0.533
内分泌腺体功能 n(%)				
继发性肾上腺皮质功能减退	23(100)	13(100)	10(100)	—
继发性甲状腺功能减退	3(13.0)	1(7.6)	2(20)	0.560
原发性甲状腺功能减退	9(39.1)	6(46.1)	3(30)	0.669
甲状腺功能正常	11(47.8)	6(46.1)	5(50)	1.000
性腺功能减退	4(17.4)	2(15.3)	2(20)	0.772
药物				
醋酸可的松/(mg·d <sup>-1</sup> )	44.5±20.9	40.3±22.9	43.7±17.6	0.285
左旋甲状腺素/(μg·d <sup>-1</sup> )	57.8±30.5	55.0±32.5	62.5±33.1	0.761

1 mmHg=0.133 kPa

2.3 临床表现、实验室检查结果及影像学检查结果 19例(82.6%)患者有乏力症状,其次为纳差(10例,43.5%)。除1例女性患者入院时血压较低(78/42 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa),其余患者血压均在100/60 mmHg以上。9例患者起病时有低钠血症,其中6例血钠<125 mmol/L、3例血钠为125~135 mmol/L,其余患者血钠水平正常;2例患者同时有低钾血症。患者的空腹血糖及糖化血红蛋白水平正常。

男性患者中,3例睾酮水平低于参考值下限,其中1例59岁男性LH、FSH升高(15.4、34.1 U/L);另2例LH、FSH水平降低,分别为1.5、6.3 U/L(69岁),0.9 U/L、1.1 U/L(83岁),该2例患者诊断为低促性腺激素性性功能减退。女性患者中,1例52岁女性雌激素水平为40.6 pmol/L,LH、FSH分别为0.5、3.6 U/L;另1例63岁女性雌激素水平为65.8 pmol/L,LH、FSH分别为1、3.2 U/L。该2例女性患者诊断为低促性腺激素性性功能减退。

23例患者均行垂体磁共振检查,2例提示空泡蝶鞍,1例提示垂体左侧微腺瘤;1例垂体信号欠均匀,余患者未见异常(表2)。

2.4 治疗及预后 所有患者入院后均静脉滴注氢化可的松,出院时患者均过渡至口服醋酸可的松,每日分次服用,平均每日口服总剂量(44.5±20.9) mg(表1)。存在甲状腺功能减退患者均服用左旋甲状腺素片进行替代治疗。随访3个月,

1例患者因肿瘤死亡,余22例患者仍接受激素替代治疗。

### 3 讨论

PD-1是细胞膜表面受体,表达于T细胞、B细胞,可以识别并结合内源性配体PD-L1和PD-L2。目前已发现PD-L1在多种人垂体腺瘤中表达<sup>[5]</sup>,但PD-1单抗引起垂体损伤的研究较少。CTLA-4在人的垂体催乳素细胞和TSH细胞上均有表达。Iwama等<sup>[6]</sup>在7例使用伊匹木单抗的患者中检测到抗TSH、抗FSH和抗ACTH细胞的自身抗体。相关动物实验<sup>[7]</sup>进一步证实,CTLA-4单抗所致的垂体功能减退,可能是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体途径介导的免疫损伤结果。

垂体炎是ICIs治疗后常见垂体损伤类型,在使用PD-1单抗的患者中发生率为0.5%~1%,在使用伊匹木单抗患者中的发生率为5.6%,而在PD-1抗体联合CTLA-4抗体患者中发生率升高为8.8%~10.5%<sup>[8]</sup>。在男性及高龄患者中,伊匹木单抗引起的垂体炎较为常见<sup>[9-10]</sup>,多在治疗第3、4周期中出现<sup>[9]</sup>,中位间隔时间83 d。但也有研究显示伊匹木单抗引起垂体炎与是否联用其他药物关系不大<sup>[11]</sup>。本研究中1例患者为使用PD-1单抗联合CTLA-4单抗(伊匹木单抗)后出现垂体功能减退。该例患者为59岁男性,使用27周后出现ACTH降低。

表2 免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退患者临床特征及实验室、影像检查结果

项目	总计(n=23)	男性(n=13)	女性(n=10)	P值
症状 n(%)				
乏力	19(82.6)	9(69.2)	10(100)	0.104
纳差	10(43.4)	6(46.1)	4(40)	1.000
恶心呕吐	4(17.4)	1(7.6)	3(30)	0.281
头痛头晕	3(13.0)	1(7.6)	2(20)	0.560
记忆力减退	3(13.0)	2(15.3)	1(10)	1.000
体质量减轻	1(4.3)	1(7.6)	0	1.000
血钠/(mmol·L <sup>-1</sup> )	134.5±6.9	134.0±6.7	135.2±7.6	0.785
血钾/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.9±0.4	3.85±0.4	4.0±0.4	0.261
空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.05(4.7,7.6)	4.75(4.57,5.3)	6.6(5.07,9.4)	0.070
糖化血红蛋白/%	5.8(5.2,6.1)	5.6(5.2,6.0)	5.8(5.3,6.2)	0.279
ACTH/(pg·mL <sup>-1</sup> )	2.1(1.5,9.7)	2.1(1.5,5.7)	2.0(1.6,7.9)	0.475
皮质醇/(nmol·L <sup>-1</sup> )	16.9(5.1,60.1)	12.5(5.1,43.8)	23.9(11.7,62.2)	0.265
FT3/(pmol·L <sup>-1</sup> )	3.8±1.2	3.6±1.1	3.8±1.3	0.271
FT4/(pmol·L <sup>-1</sup> )	13.8±5.2	13.6±5.4	13.2±5.2	0.823
TSH/(mU·L <sup>-1</sup> )	4.09(1.97,8.99)	3.7(2,13.9)	4.7(2.68,6.26)	0.206
LH/(U·L <sup>-1</sup> )	—	9.3(6.7,17.9)	11.5(7.6,16.5)	—
FSH/(U·L <sup>-1</sup> )	—	14.7±11.3	30.6±22.3	—
睾酮/(nmol·L <sup>-1</sup> )	—	18.5±8.9	—	—
雌二醇/(pmol·L <sup>-1</sup> )	—	104.5(96.65,153.5)	55.6(38.1,149.2)	—
泌乳素/(mU·L <sup>-1</sup> )	—	614.0(447.0,959.0)	587.5(342.5,925.5)	—
尿比重	1.013(1.001,1.017)	1.013(1.011,1.019)	1.012(1.009,1.014)	0.121
尿渗透压/(mOsm·kg <sup>-1</sup> )	418.0±126.5	450±111.2	341.1±139.2	0.256
垂体磁共振 n(%)				
未见异常	19(82.6)	12(92.3)	7(70)	0.281
空泡蝶鞍	2(8.7)	1(7.7)	1(10)	1.000
垂体微腺瘤	1(4.3)	0	1(10)	0.435
垂体信号不均匀	1(4.3)	0	1(10)	0.435

ICIs 相关垂体功能减退患者多表现为乏力、消化道症状(纳差、恶心呕吐)、头晕头痛等,部分可出现低钠血症、低血压<sup>[9-12]</sup>,本研究与之相符。这些症状均为肾上腺皮质激素或甲状腺激素缺乏典型症状。然而由于这些症状缺乏特异性,在其他疾病特别是肿瘤中也较常见,因此易漏诊<sup>[13]</sup>。已有研究<sup>[14]</sup>发现,使用PD-1单抗和CTLA-4单抗后垂体功能损害患者的表现不同。前者多表现为孤立性ACTH缺乏,而后者临床表现更接近淋巴细胞性垂体炎,可出现垂体增大和多种垂体促激素缺乏<sup>[12]</sup>。部分患者在ICIs治疗中先出现原发性甲状腺功能减退,后出现ACTH缺乏。当ICIs治疗后出现1种内分泌腺体损伤时,患者很可能同时存在其他腺体的免疫性损伤。本研究中仅3例(13.0%)患者同时出现ACTH和TSH缺乏;1例联合使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗的患者仅表现为ACTH缺乏。垂体后叶激素缺乏在使用两类药物后均罕见。有研究<sup>[15]</sup>建议,可在每个ICIs治疗周期开始

前进行系统激素评估。

垂体炎患者垂体的形态变化多延迟,因此MRI扫描结果正常不能排除亚临床垂体炎<sup>[3,7]</sup>。本研究中仅4例患者垂体磁共振表现异常。尽管垂体MRI难以及时诊断垂体炎,2020年专家共识<sup>[4]</sup>仍推荐对所有患者进行垂体影像学检查,以鉴别是否存在肿瘤转移引起的垂体功能减退。

相关共识<sup>[4]</sup>指出,如患者出现垂体功能减退,特别是ACTH缺乏时应暂停ICIs治疗,直至急性症状缓解,同时应根据临床指征给予相应的激素替代治疗,治疗后甲状腺和性腺功能可恢复,但继发性肾上腺皮质功能不全通常不可逆,需长期治疗<sup>[10]</sup>。本研究中23例垂体功能减退患者确诊后即开始静脉滴注氢化可的松,后逐步过渡为口服醋酸可的松,随访3个月后除1例患者死亡外,22例持续接受激素替代治疗。此外,若患者同时存在甲状腺功能减退和肾上腺功能减退,应先予以糖皮质激素治疗,避免肾上腺危象的发生<sup>[4]</sup>。但是,大剂量糖

皮质激素冲击治疗不会改善内分泌 irAEs 患者的预后<sup>[16-17]</sup>，反而可能导致肿瘤进展。因此本中心建议，患者病情稳定后应尽快给予生理剂量氢化可的松或强的松。

本研究存在一些不足：（1）仅纳入收治于内分泌科的垂体功能减退患者，样本量较小；（2）受到药物适应证和上市地区的限制，纳入患者使用的ICIs主要为PD-1单抗，CTLA-4单抗应用较少；（3）研究为回顾性研究，随访时间较短，未能观察垂体功能减退对患者的长期影响及长期用药情况。

综上所述，ICIs特别是PD-1单抗引起的垂体功能减退主要表现为肾上腺皮质功能减退，甲状腺功能减退表现多样，部分患者累及性腺功能，另有部分患者同时出现原发性甲状腺功能减退；垂体磁共振异常表现较少。ICIs相关垂体功能减退与普通垂体炎表现存在一定差异，为诊断和治疗带来困难。内分泌科及肿瘤科医师应充分识别ICIs相关垂体功能减退临床特征，及早诊断、及时治疗，并通过多学科合作管理此类患者。

**利益冲突：**所有作者声明不存在利益冲突。

### 参考文献

[1] DOUGAN M, PIETROPAOLO M. Time to dissect the autoimmune etiology of cancer antibody immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 51-61.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(1): 1-16. Immune-endocrinology Group, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the immune checkpoint inhibitors-induced endocrine immune-related adverse events (2020)[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2021, 37(1):1-16.

[5] 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.

[6] IWAMA S, REMIGIS A D, 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.

[7] CATUREGLI P, DALMAZI G D, 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.

[8] FILETTE J D, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Horm Metab*, 2019, 51(3): 145-156.

[9] ALBAREL F, GAUDY C, CASTINETTI F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2): 195-204.

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

[11] SCOTT E S, LONG G V, GUMINSKI A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(2): 173-180.

[12] 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.

[13] 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. CAO L, LI X M. Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events[J]. *Chin J Clin Med*, 2020, 27(6): 931-937.

[14] OKAHATA S, SAKAMOTO K, MITSUMATSU T, et al. Fulminant type 1 diabetes associated with Isolated ACTH deficiency induced by anti-programmed cell death 1 antibody-insight into the pathogenesis of autoimmune endocrinopathy[J]. *Endocr J*, 2019, 66(4): 295-300.

[15] 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.

[16] MIN L, HODI F S, GIOBBIE-HURDER A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 749-755.

[17] FAJE A T, LAWRENCE D, FLAHERTY K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma[J]. *Cancer*, 2018, 124(18): 3706-3714.

[ 本文编辑 ] 王 迪