

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)

中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组

通信作者:杨涛,南京医科大学第一附属医院内分泌科 210029, Email: yangt@njmu.edu.cn;

赵家军,山东第一医科大学附属省立医院内分泌科,济南 250021, Email: jjzhao@sdu.edu.cn

【提要】 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICPis)通过阻断免疫抑制分子,重新激活效应 T 细胞特异性杀伤肿瘤细胞的功能,发挥抗肿瘤作用。ICPis 通过调控免疫应答杀伤肿瘤的同时,过度活化的免疫细胞也可能导致机体产生自身免疫损伤,即免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。内分泌不良反应是最为常见的不良反应之一,主要涉及垂体、甲状腺、胰腺、肾上腺等内分泌腺体,引起相应的内分泌功能紊乱。ICPis 致内分泌腺体损伤是临床医学技术发展带来的新问题,很多临床医生对其诊治存在诸多疑惑。国内外虽已陆续推出多个指南/共识,但目前国内尚无针对 ICPis 引起的内分泌系统免疫相关不良反应的诊治流程和共识。为规范和提高临床诊治水平,中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组组织专家根据国内外专家共识和相关临床研究,综合肿瘤学、免疫学专家意见后撰写制订本共识,以供在临床实践和临床研究中参考。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应;内分泌腺体

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475

Chinese expert consensus on the immune checkpoint inhibitors-induced endocrine immune-related adverse events (2020)

Immune-endocrinology Group, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Yang Tao, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China, Email: yangt@njmu.edu.cn; Zhao Jiajun, Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China, Email: jjzhao@sdu.edu.cn

【Summary】 Immune checkpoint inhibitors (ICPis) significantly improves survival in a number of cancer patients by blocking immunosuppressive molecules and reactivating the function of effector T cells to specifically kill tumor cells. ICPis can lead to immune-related adverse events (irAEs) because of their off-target effects of an excessively activated immune system. Endocrinopathies are among the most common irAEs associated with ICPis therapy. ICPis-related endocrine gland autoimmunity has resulted in dysfunction of the thyroid, pituitary, adrenal glands, and pancreatic islets. ICPis-induced endocrinopathies are emerging issues brought by the development of modern medicine. There are many doubts from clinicians concerning the diagnosis and treatment of this disease. Although expert consensuses have been published at home and abroad successively, there have been to date no recommendations on the management of endocrinopathies induced by ICPis in China. Thus, experts from the Immune-endocrinology Group of Chinese Society of Endocrinology developed this consensus based on fully discussions and combination of the suggestions and advice from oncologists and immunologists for the guideline of clinical practice and study.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitor; Immune-related adverse events; Endocrine glands

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475

一、前言

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICPis)是目前最受瞩目的肿瘤免疫治疗药物之一,此类药物的研究和临床应用飞速发展,已获批在多种肿瘤中应用。ICPis 通过调控免疫应答杀伤肿瘤的同时,过度活化的免疫细胞也可能导致机体产生自身免疫损伤,即免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。

内分泌不良反应是最为常见的不良反应之一,主要涉及垂体、甲状腺、胰腺、肾上腺等内分泌腺体,引起相应的内分泌功能紊乱。临床上诊断和治疗的延误,势必影响患者的生活质量,甚至危及生命。因此早期识别和治疗,对于改善患者预后具有重要意义。本共识旨在总结、吸取我国现有 ICPis 引起的内分泌不良反应的诊疗经验,结合我国的实际情况,综合肿瘤、免疫学专家的意见和建议,参考国际主流指南、大型临床

研究结果,提高对 ICPis 引起的内分泌系统不良反应的认识,倡导规范化的诊断和治疗的管理模式。

二、目前对 ICPis 引起的内分泌系统免疫相关不良反应的认识

(一) 免疫检查点 (immune checkpoint)

免疫检查点作为免疫抑制分子可避免 T 细胞被过度激活致正常组织损伤和破坏,对维持人体自身免疫耐受发挥重要作用。常见的免疫检查点包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4) 和程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1)。CTLA-4 作用于免疫应答的起始阶段,能够降低 T 细胞的活化。而 PD-1 一般认为作用于免疫应答的效应阶段,PD-1 与程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 结合,可发挥抑制 T 细胞的活化及杀伤功能^[1]。

(二) ICPis

ICPis 通过阻断免疫抑制分子,重新激活效应 T 细胞特异性杀伤肿瘤细胞,发挥抗肿瘤作用^[1]。目前应用于临床的 ICPis 主要包括三类:CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂 (表 1)。

(三) irAEs

ICPis 通过调控免疫应答杀伤肿瘤细胞的同时,过度活化的免疫细胞也可能导致机体产生自身免疫损伤,即 irAEs。ICPis 引起的 irAEs 涉及多个系统。其发病的确切机制目前尚未完全清楚,但多数学者认为与免疫检查点在维持机体免疫系统稳态中的作用失衡

有关。

(四) ICPis 引起的内分泌系统免疫相关不良反应

1. ICPis 所致内分泌不良反应的免疫学机制:研究表明,irAEs 可能由自身反应性 T 细胞、自身抗体和细胞因子等多种途径共同导致^[1]。内分泌腺体血供丰富的特点可能增加了其对上述机制的敏感性^[2],从而成为较常受累的靶点之一。

2. ICPis 所致内分泌不良反应的分级:确诊 ICPis 相关内分泌不良反应后,应对病情轻重程度进行分级,根据美国国家癌症研究所颁布的不良事件通用术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 分级,将 ICPis 相关不良反应分为 1~5 级 (1=轻,2=中,3=重,4=危及生命,5=死亡)。根据不良反应分级、累及腺体的不同,给予相应的治疗,必要时停止 ICPis,也可根据情况再度启用 ICPis (详见下文)。

三、对 ICPis 引起的内分泌系统免疫相关不良反应的诊治建议

(一) ICPis 治疗相关垂体损伤 (垂体炎)

要点:

◆垂体炎是 ICPis 治疗中最常见的内分泌 irAEs 之一,多见于伊匹单抗治疗。

◆ICPis 相关垂体炎通常在用药后的几周至几个月内发生。

◆ICPis 相关垂体炎的症状和体征是非特异性的,最常见的表现为头痛和疲乏。

◆ICPis 相关垂体炎的主要临床问题是存在一种

表 1 目前临床批准用于肿瘤治疗的免疫检查点抑制剂药物

药物	适应证
PD-1 抑制剂	
纳武利尤单抗 (nivolumab) (CFDA 批准)	不可切除或转移性黑色素瘤,转移性非小细胞肺癌,晚期肾细胞癌,转移性小细胞肺癌,难治性经典霍奇金淋巴瘤,局部晚期或转移性尿路上皮癌,复发或转移性头颈部鳞状细胞癌,肝细胞癌
帕博利珠单抗 (pembrolizumab) (CFDA 批准)	不可切除或转移性黑色素瘤,转移性非小细胞癌,复发或转移性头颈部鳞状细胞癌,难治性经典霍奇金淋巴瘤,难治性纵隔大 B 细胞淋巴瘤,局部晚期或转移性尿路上皮癌,复发性局部晚期或转移性胃癌及胃食管连接部腺癌,复发或转移性宫颈癌,肝细胞癌,复发性局部晚期或转移性 Merkel 细胞癌
cemiplimab-rwlc	转移性或局部晚期皮肤鳞状细胞癌
特瑞普利单抗 (toripalimab) (CFDA 批准)	不可切除或转移性黑色素瘤
信迪利单抗 (sintilimab) (CFDA 批准)	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
替雷利珠单抗 (tislezumab) (CFDA 批准)	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤、局部晚期或转移性尿路上皮癌
PD-L1 抑制剂	
阿替利珠单抗 (atezolizumab) (CFDA 批准)	转移性非小细胞肺癌,局部晚期或转移性尿路上皮癌,膀胱癌,不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌
阿维单抗 (avelumab)	转移性 Merkel 细胞癌,局部晚期或转移性尿路上皮癌
度伐利尤单抗 (durvalumab) (CFDA 批准)	局部晚期或转移性尿路上皮癌,不可切除的第三期非小细胞肺癌
CTLA-4 抑制剂	
伊匹单抗 (ipilimumab)	不可切除或转移性黑色素瘤,中低危晚期肾细胞癌
替西利姆单抗 (tremelimumab)	肝细胞癌,恶性间皮瘤

注:PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡配体-1; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原; CFDA: 国家食品药品监督管理总局

或多种垂体激素缺乏,最常见的是 TSH、ACTH、FSH、LH 缺乏,GH 缺乏和催乳素异常少见;垂体后叶激素缺乏极为罕见。

◆ICPis 所致中枢性甲状腺功能减退症(甲减)和低促性腺激素性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)可能为一过性;但中枢性肾上腺功能不全(central adrenal insufficiency, CAI)为永久性。

◆影像学上可见轻至中度弥漫性垂体增大,但多在几周内消失,占位效应少见。

◆治疗包括根据激素缺乏情况给予替代治疗,以及对症支持治疗。

1. 流行病学:(1)发病率:垂体炎是与 ICPis 治疗相关的最常见内分泌 irAEs 之一。一项涉及 ICPis 治疗的 34 项研究 meta 分析^[3]发现,6 472 例患者中有 85 例垂体炎;这些病例大部分归类于 CTCAE 1~2 级(分级见表 2),仅 34 例(占病例总数的 0.5%)出现 3 级以上垂体损伤。另有 meta 分析^[4]显示,单药治疗中,CTLA-4 抑制剂伊匹单抗诱发垂体炎的发生率较高,约为 3.2%;PD-1 抑制剂诱发的垂体炎发生率仅为 0.4%,PD-L1 抑制剂的发病率<0.1%。联合治疗明显增加垂体炎的发生,伊匹单抗和纳武利尤单抗联合治疗诱发垂体炎的风险高达 6.4%。(2)高发人群及高危因素:与其他常见类型垂体炎不同,ICPis 相关垂体炎在男性中更多见,常见于 60 岁以上的男性,比女性风险高 2~5 倍。回顾性研究^[5-6]显示,因 CTLA-4 抑制剂治疗而引起的垂体炎,男女比例接近 4:1,可能与黑色素瘤在男性中的发生率高于女性相关,而这部分人多选用伊匹单抗治疗。在应用伊匹单抗治疗黑色素瘤的系列研究^[4]中,男性垂体炎的发生率为 15%~16%,而女性为 4%~9%,仍然提示男性发病率高于女性。药物剂量是影响 ICPis 相关垂体炎的另一重要因素。与接受较低剂量(3 mg/kg)治疗的患者相比,接受较高剂量伊匹单抗(10 mg/kg)治疗的患者垂体炎发生率更高,风险约增加 2 倍^[7]。(3)发病时间:垂体炎发生的时间与 ICPis 种类有关^[8],联合治疗时出现垂体炎相对较

早(平均 30 d),单用 CTLA-4 抑制剂时发生垂体炎的时间为 2~3 个月^[9],PD-1/PD-L1 抑制剂治疗时易在 3~5 个月出现。

推荐建议 1:应用 ICPis 治疗的男性患者需关注垂体炎的发生,尤其是 CTLA-4 抑制剂治疗及联合治疗的患者,发病时间多在用药后前半年内。

2. 诊断:(1)临床表现:ICPis 相关垂体炎的临床症状多不典型,最常见的症状是头痛和疲乏^[4,10]。其他症状包括神经精神症状、视觉障碍、失眠、胃肠道症状、性欲减退、体重减轻等;神经精神症状多种多样,可表现为幻觉、记忆力减退、情绪波动、意识模糊。占位效应所引起的视力障碍或尿崩症罕见^[11]。值得注意的是,有些垂体炎患者可以发生肾上腺危象,严重者危及生命,典型表现有低血压或休克、发热、厌食、恶心、呕吐、意识障碍、电解质紊乱如低钠血症和高钾血症等,出现上述情况需与脓毒血症相鉴别。(2)激素水平:ICPis 相关垂体炎在诊断时常有多种激素缺乏^[6,8],其中 TSH 减少为 86%~100%,FSH、LH 减少为 85%~100%,ACTH 减少为 50%~73%,而 GH 缺乏或催乳素异常者少见,极少出现垂体后叶激素缺乏。怀疑垂体炎的患者均需进一步检查^[12-13],垂体及靶腺激素的测定最好在早上 8:00 空腹进行,检查项目包括:甲状腺轴(TSH、FT₄、FT₃),肾上腺轴(ACTH、皮质醇或必要时行 ACTH 兴奋试验),性腺轴(睾酮/雌二醇、FSH、LH),生长激素(GH)、胰岛素样生长因子 I(IGF-I)及催乳素。此外,若患者出现口渴、多饮、多尿,生化检验如电解质、血渗透压、尿渗透压及尿比重亦需同步检查。(3)影像学检查:垂体 MRI 是敏感的影像学检查方法,有助于鉴别肿瘤转移、感染性垂体疾病、垂体腺瘤等。垂体影像学的改变可以在垂体炎临床和生化证据之前出现^[2],建议尽早行垂体 MRI 检查。30%以上的患者可以表现垂体体积中度增大,呈凸形,增强后明显强化,部分不均匀,有时伴有垂体柄增粗。在原发肿瘤的背景下,ICPis 相关垂体炎的早期 MRI 图像可以是轻微、短暂的,但 MRI 正常并不能完

表 2 免疫检查点抑制剂致垂体损伤的临床管理建议					
等级	CTCAE 的描述	激素替代	是否停用 ICPis	激素检查	垂体 MRI
1	无症状或轻度症状	只需观察临床症状变化,不需要干预	否	前半年每月 1 次;	每 3 个月 1
2	轻中度,轻微的局部症状;非侵入性治疗;自理能力轻度受损	结合激素水平给予糖皮质激素和甲状腺激素替代治疗(方法同甲状腺功能减退症和原发性肾上腺功能不全,注意补充顺序)	否	后半年每 3 个月 1 次;	次
3	严重或临床重要的,但暂时没有生命威胁;需要住院或住院时间延长;自理能力严重受损	氢化可的松 100 mg,静滴,q8 h;必要时补充盐皮质激素;治疗原发病,去除诱因;病情稳定后过渡为口服	急性期暂停,激素替代治疗症状改善后评估	其后每 2 年 1 次复查	
4	威胁生命,需要紧急干预				
5	死亡	—	—	—	—

注:CTCAE:不良反应通用术语标准; ICPis:免疫检查点抑制剂

全排除垂体炎的诊断^[14]。(4)病理特点:因垂体活检困难,目前缺乏 ICPis 相关垂体炎的病理资料。Caturegli 等^[5]描述了 1 例 79 岁妇女在接受 3 次替西利姆单抗治疗后出现垂体炎,并于替西利姆单抗治疗 15 个月后死亡的尸检结果,垂体病理显示存在广泛的坏死,垂体前叶几乎完全破坏,仅有少量的内分泌细胞腺泡,主要是 GH 细胞,而催乳素及 ACTH 细胞很少,未见到 TSH 及 FSH/LH 细胞;垂体后叶未见异常。(5)诊断标准:目前暂无确切的垂体炎诊断标准。结合目前资料,建议参考以下两条标准:①有明确的 ICPis 使用病史,且垂体炎发病在使用药物之后;②若在用药前基线垂体功能正常,用药后垂体激素缺乏 ≥ 1 种(必须有 TSH 或 ACTH 缺乏)且存在 MRI 异常;或用药后垂体激素缺乏 ≥ 2 种(必须有 TSH 或 ACTH 缺乏)以及有头痛和其他症状。(6)其他建议:如果 MRI 有垂体炎的表现,但无垂体功能减退证据,需密切监测激素水平。垂体炎的诊断是推测诊断,在无手术指征时,不建议外科手术活检。

推荐建议 2:ICPis 相关垂体炎最常见的症状是头痛和疲乏,诊断依赖于垂体靶腺激素测定及垂体 MRI。

3. 治疗:(1)内分泌激素替代治疗原则^[12-13,15]:①全面、定期评估垂体功能:对于接受 ICPis 治疗的患者,尤其是接受 CTLA-4 抑制剂及联合治疗者,在治疗前、治疗期间及治疗后均应密切监测垂体激素水平,注意有无垂体功能减退的临床征象。②避免诱因:注意避免感染等诱因,当出现可能导致垂体危象的诱因时应积极治疗,控制诱因。③早期积极治疗:当临床上有可疑垂体功能减退的征象(恶心、呕吐、乏力、低血压、低钠血症等)出现时,应立即启动糖皮质激素治疗,避免垂体危象或肾上腺危象的发生。④长期用药监测:通常肾上腺皮质功能不全难以恢复,所以需要长期糖皮质激素替代治疗,患者应接受垂体功能减退的相关医学知识教育,学会在应激等紧急情况下的初步处理措施,并接受内分泌激素的长期随访和监测。(2)治疗时机和剂量调整:①下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)^[16]:当临床上有可疑垂体功能减退的征象(恶心、呕吐、乏力、低血压、低钠血症等)出现时,条件允许的情况下应立即留取血样检测血皮质醇和 ACTH 水平,但无需等待检测结果,即可开始口服或静脉应用糖皮质激素治疗。当合并急性应激状况时,早期静脉应用大剂量糖皮质激素,防止发生垂体危象或肾上腺危象。若患者在 ICPis 治疗后怀疑出现急性 ACTH 缺乏,应立即采血行血皮质醇测定,同时静脉滴注 100 mg 氢化可的松,之后每 8 h 1 次 100 mg 氢化可的松;待临床症状和生化

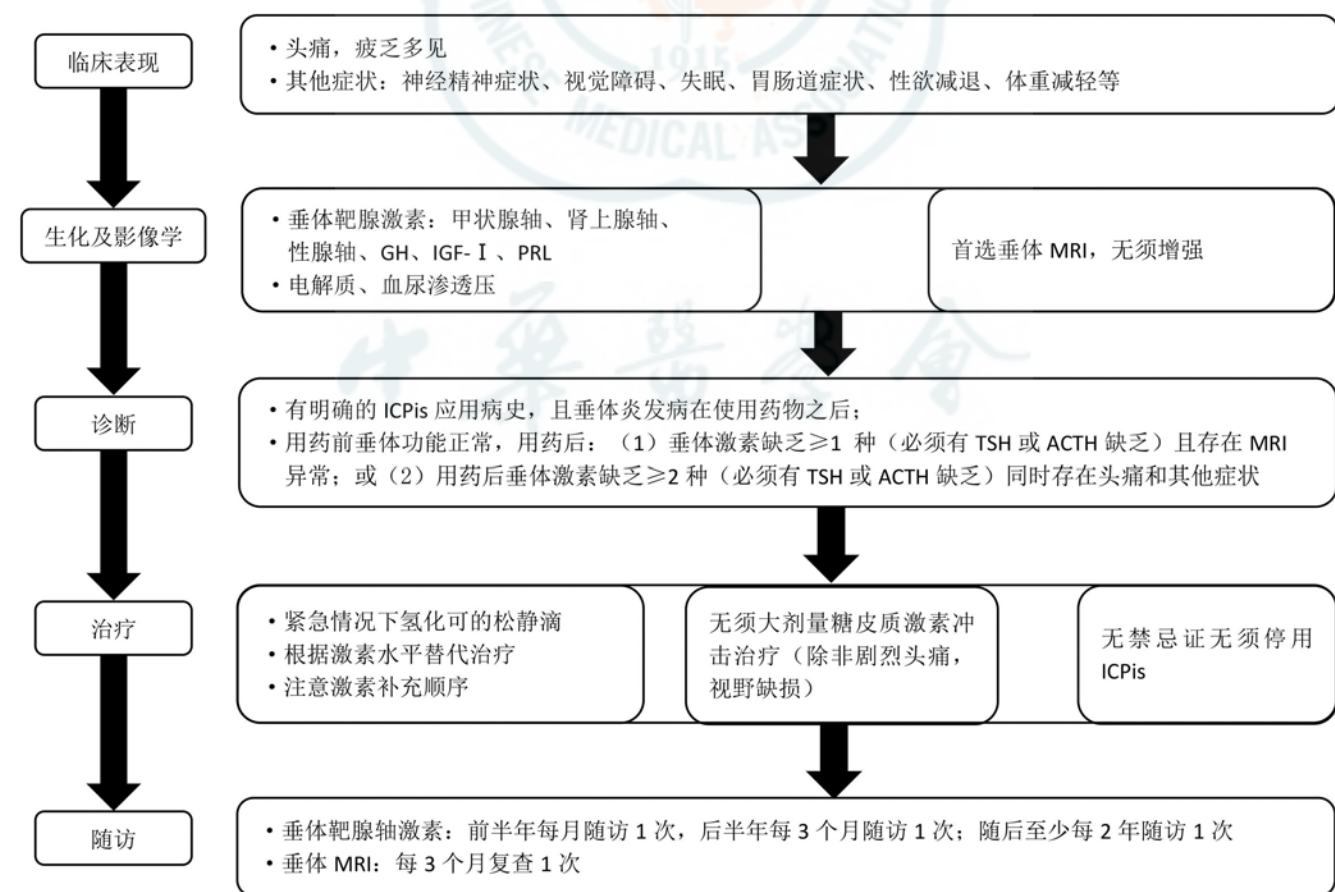
指标改善后,静脉用氢化可的松逐渐减量,然后继续口服氢化可的松 60 mg/24 h,分 3 次给药,逐步减少至生理替代剂量。生理剂量替代剂量(健康人每日皮质醇生成的生理量为 5~10 mg/m²体表面积),一般推荐口服氢化可的松 15~20 mg/d,分 2 次或 3 次给药。部分因购药困难或依从性差的患者也可以使用长效糖皮质激素。超生理剂量的糖皮质激素治疗与替代剂量相比,并不能更好地改善临床症状及缩短垂体功能恢复的时间,同时使用较大剂量激素有增加感染、高血糖等的发生风险^[14]。一般在出现常规止痛药无效的头痛和(或)视觉障碍的情况下可建议使用^[16]。②下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT):ICPis 引起甲状腺功能减退的发生率较高,随着 ICPis 的停用,甲状腺功能可部分恢复,甲状腺激素的替代治疗可以在密切随访的情况下决定是否启用。如需补充甲状腺激素,建议使用左甲状腺素(L-T₄)。甲状腺激素能够促进糖皮质激素的清除,易诱发肾上腺危象,因此对于中枢性甲状腺功能减退患者,拟开始 L-T₄ 补充治疗之前,建议进行肾上腺皮质激素缺乏的评估^[17]。如果无法进行肾上腺皮质激素缺乏的评估,应在其开始甲状腺激素补充治疗之前,经验性给予糖皮质激素治疗,直到可以准确评估肾上腺皮质激素缺乏的程度。③下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPG)^[18]:促性腺激素缺乏常常在几个月内恢复,因此多不需要常规补充,只需随访监测,视具体情况决定是否需要替代治疗。在男性,考虑评估 FSH、LH 及睾酮水平,在绝经前女性需要结合疲乏、性欲减退、情绪低落变化等症状,考虑评估 FSH、LH 及雌二醇水平,绝经后女性考虑评估 FSH^[19-20]。如无禁忌证,可酌情补充雄激素和雌激素。必要时咨询内分泌科医师。④GH 轴:由于患者的基础疾病是肿瘤,所以不应进行 GH 的替代治疗。⑤垂体后叶:ICPis 引起垂体后叶损伤导致尿崩症较为罕见。如果出现尿崩症则需系统治疗,使用去氨加压素(DDAVP)时,建议采用个体化治疗方案,根据临床症状调整药物剂量。(3)根据病情分级确定是否调整抗肿瘤药物及内分泌药物替代:对于 CTCAE 1 级或 2 级的垂体功能减退,可继续使用 ICPis 治疗,并密切监测,继续 ICPis 治疗的生存获益远大于垂体功能减退的弊端。对于严重的 ICPis 相关垂体炎(CTCAE 3 级或 4 级),急性期应暂停 ICPis 类药物治疗,当激素替代治疗改善患者症状后,可在与患者充分讨论 ICPis 治疗风险与获益的情况下,由肿瘤科医生与内分泌科医生共同考虑是否继续使用 ICPis(表 2)。但部分专家认为,这种分级及相应的 ICPis 药物调整方法不适用于 ICPis 相关垂

体功能减退,他们认为 ICPis 治疗可以推迟但不应中断^[6,21]。(4)监测指标和控制范围:无论是否使用激素替代治疗,均需监测临床症状和各激素轴的水平。使用糖皮质激素替代治疗时,建议监测临床症状以及血糖、血压、血钠水平,通过综合评估,调整糖皮质激素剂量。所有使用糖皮质激素的患者均需接受相关教育,并佩戴医疗警示手环^[6,21]。此外,应个体化评估糖皮质激素补充方案,以减少治疗过量增加骨质疏松风险^[17]。对于有骨折风险的患者,建议评估是否存在椎体骨折(基于脊柱 X 线片或双能 X 线吸收骨密度检测仪)。使用甲状腺激素治疗时,建议使 FT₄ 达到参考范围的中上水平,不推荐根据 TSH 水平来调整甲状腺激素剂量。

推荐建议 3: ICPis 相关垂体炎的治疗需个体化,如疑诊急性 ACTH 缺乏,应立即采血测定血皮质醇,同时静脉滴注氢化可的松,避免垂体危象或肾上腺危象的发生;不建议大剂量糖皮质激素冲击治疗,除非存在难治性头痛和(或)视觉障碍;CTCAE 3 级或 4 级在急性期应暂停 ICPis 类药物;定期监测激素水平并进行患者教育。

4. 随访:(1)预后及临床转归:垂体功能减退各轴

系的恢复情况和预后有差异,HPT 轴和 HPG 轴较容易恢复,TSH 及促性腺激素分泌的恢复在 10~15 周后^[14],13%~36%的患者会出现永久性促性腺激素缺乏。HPA 轴一般难以恢复,垂体受累的患者中 86%~100%存在 ACTH 缺乏,且多为永久性,伴随低催乳素水平往往提示肾上腺轴功能难以恢复。各种激素缺乏出现时间可能不同步,因此有必要长期监测激素水平。(2)随访项目及频率:①垂体靶腺轴激素测定^[10]:包括 HPT 轴(TSH、FT₄、FT₃),HPA 轴(停用氢化可的松 24 h 后测 ACTH、皮质醇),HPG(睾酮/雌二醇、FSH、LH),GH、IGF-I 及催乳素。此外,生化检验如电解质、血渗透压、尿渗透压及尿比重亦需同步检查。前半年可每月复查 1 次,后半年可每 3 个月复查,此后至少每 2 年复查 1 次。由于部分激素轴功能是否恢复取决于患者的临床状态和用药依从性,内分泌专科医师定期咨询至关重要。②影像学检查:垂体 MRI 为首选检查项目。建议每 3 个月复查 1 次垂体 MRI,以排除原发肿瘤的垂体转移,同时评估垂体炎症进展情况。(3)需再次内分泌干预的时机:垂体炎的发生时间差异较大,需按照上述随访频率及时筛查并至内分泌科门诊就诊。随访过程中若出现新发症状或原有症状加



注: GH: 生长激素; IGF-I: 胰岛素样生长因子 I; PRL: 催乳素; ICPis: 免疫检查点抑制剂

图 1 免疫检查点抑制剂相关垂体炎的管理及随访流程

重,或经历应激状态(如感染等),均需再次至内分泌科就诊;在 ACTH 和 TSH 都缺乏的情况下,需要优先补充糖皮质激素以稳定基础代谢,待临床情况稳定后再行补充甲状腺激素。

推荐建议 4:长期随访可及时发现 ICPis 相关垂体炎发生垂体功能减退的时机并评估各轴系的恢复情况;垂体靶腺轴激素前半年可每月复查 1 次,后半年可每 3 个月复查,此后至少每 2 年复查 1 次;垂体 MRI 每 3 个月复查 1 次。

5. ICPis 相关垂体炎的管理及随访流程见图 1。

(二) ICPis 相关甲状腺损伤(甲状腺功能障碍)

要点:

◆甲状腺损伤是 ICPis 治疗最常见的内分泌 irAEs,多见于 PD-1 抑制剂治疗。

◆ICPis 相关甲状腺损伤通常在用药后的几周至几个月内发生。

◆ICPis 相关甲状腺损伤的症状和体征为非特异性,最常见的表现是乏力、疲劳等。

◆ICPis 相关甲状腺损伤的主要临床问题是多数患者早期无明显症状,易漏诊;部分患者病程中出现甲状腺毒症向甲状腺功能减退的转变,需严密监测调整治疗方案;半数患者甲状腺功能损伤为不可逆,需终身激素替代治疗。

◆治疗应结合有无甲状腺功能障碍和甲状腺功能障碍的类型,决策能否继续使用 ICPis 以及是否给予干预药物。

1. 流行病学:(1)发病率:ICPis 相关甲状腺功能障碍的发生率为 6%~20%。其中,PD-1 抑制剂治疗引发甲状腺功能紊乱最为常见,发病率约 5%~10%,略高于 PD-L1 抑制剂治疗(0~5%)和 CTLA-4 抑制剂治疗(0~5%)。ICPis 联合应用时发生率较单药治疗更高,文献中报道风险可达 3 倍。具体而言,甲状腺功能减退多于甲状腺毒症。其中,致甲状腺功能减退风险由高到低依次为 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂;致甲状腺毒症风险由高到低依次为 PD-1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂和 PD-L1 抑制剂。(2)高发人群及高危因素:临床观察发现,甲状腺损伤易发生于女性、年龄较轻的群体,与种族相关,但尚无定论,需大样本数据进一步明确。ICPis 引起甲状腺损伤与患者基础甲状腺疾病、TSH 水平、自身抗体滴度(基础自身免疫性疾病)、氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose, FDG)摄取,以及肿瘤免疫微环境状态^[22](循环免疫细胞表型如 T 细胞、NK 细胞、CD56、CD16 等,HLA-DR 等)等因素相关。有研究发现,某些特异的分子标志物,如 PD-L1 表达、非小细胞肺癌中甲状腺转录因子 1

(thyroid transcription factor-1, TTF-1)、黑色素瘤中 IL-17 等也与其发病密切相关。此外,研究显示,与 PD-1 抑制剂相比,CTLA-4 抑制剂所致甲状腺功能障碍具有剂量依赖性(在用药量超过 10 mg/kg 的患者中尤为明显),提示药物剂量可能也是 ICPis 引起甲状腺损伤的另一重要危险因素^[3]。(3)发病时间:ICPis 相关甲状腺损伤出现较早,但其确诊时间跨度较大,短则用药后 1 周,长则可达停药后 2~3 年,这与患者多为无症状或症状较轻,或仅表现疲劳等非特异症状有关。目前各类指南普遍认为,ICPis 所致甲状腺功能障碍的发病时间主要在 ICPis 给药后的 2~6 周。大量临床观察发现,甲状腺功能受损患者中约半数是不可逆的,能否恰当管理甲状腺损伤直接影响患者预后,因此尽早诊断、及时给予相应干预治疗很重要。

推荐建议 5:曾患其他自身免疫性疾病、既往有基础甲状腺疾病的患者,在应用 ICPis,尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂时,需加强甲状腺功能的监测。原有甲状腺基础疾病的患者使用 ICPis 后病情可出现不同程度加重,需调整药物剂量。

推荐建议 6:患者在进行 ICPis 治疗前,应常规监测甲状腺功能。前 3 个月发生不良反应的概率更大,因此每个治疗周期开始前(2~3 周)应监测甲状腺功能变化,且至少持续 5~6 个治疗周期。治疗中,如患者出现甲状腺功能异常症状则立即行相关检查,以明确诊断。不推荐常规监测甲状腺自身抗体,如甲状腺功能异常则需完善甲状腺自身抗体检查。

2. 诊断:(1)临床表现:ICPis 引起的甲状腺损伤多数无症状或症状较轻,有症状者多表现为甲状腺功能减退,如疲劳、厌食、便秘、心动过缓或体重增加等;部分患者首发症状为甲状腺毒症,表现为心悸、出汗、怕热、腹泻、震颤、消瘦等;部分患者经历短暂的甲状腺毒症期(多为 2~12 周)后转为甲状腺功能减退,与甲状腺炎的自然病程相似。部分存在基础甲状腺疾病患者,用药后可出现不同程度的病情加重。(2)激素水平:ICPis 相关甲状腺损伤在诊断时常有激素水平异常及甲状腺相关抗体阳性。因此,对于怀疑 ICPis 相关甲状腺损伤的患者应行甲状腺功能及自身抗体检查。ICPis 引起甲状腺毒症时,其血清 TSH 水平降低,血清 FT₄和(或)FT₃水平升高。ICPis 引起原发性甲状腺功能减退时,血清 TSH 水平升高,血清 FT₄和(或)FT₃水平降低;如果血清 TSH 水平不升或降低,血清 FT₄和(或)FT₃水平降低,考虑垂体损伤。ICPis 引起甲状腺炎时,患者可出现高或低甲状腺素血症,或甲状腺激素水平在正常范围内,仅表现为甲状腺相关抗体^[23],如甲状腺抗过氧化物酶抗体(TPOAb)滴度不同程度的

升高。但甲状腺自身抗体与 ICPis 的相关性及其机制尚不清楚。(3) 其他辅助检查: 促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 有助于甲状腺毒症的病因鉴别。TRAb 阴性者, 可进一步行甲状腺核素扫描或摄碘率来判断是否是 Graves 病所致甲状腺功能亢进, 超声检查有助于鉴别甲状腺功能亢进和破坏性甲状腺炎。(4) 诊断: 目前暂无确切的 ICPis 相关甲状腺损伤诊断标准。建议如出现以下情况则考虑诊断: 患者应用 ICPis 2 周后, 出现无法解释的乏力、体重增加、畏寒、抑郁等症状, 考虑发生 ICPis 相关甲状腺功能减退可能, 若血清 TSH 升高, FT_4 降低则确诊原发性甲状腺功能减退, 若血清 TSH 正常或降低, FT_4 降低, 需考虑中枢性甲状腺功能减退, 应进一步评价垂体功能, 明确是否为 ICPis 相关垂体炎; 当患者出现无法解释的心悸、出汗、进食和排便次数增加、体重减轻等症状, 考虑发生 ICPis 相关甲状腺毒症可能, 若血清 TSH 降低, FT_4/FT_3 升高则确诊甲状腺毒症。发现甲状腺功能异常后, 需考虑检查 TPOAb 和 TRAb 以协助病因鉴别。

推荐建议 7: 多数患者在接受 ICPis 治疗后的 8~12 周之内出现甲状腺功能异常^[8], 建议在此期间监测 TSH 和 FT_4 水平^[24], 并根据检查结果综合判断甲状腺损伤程度并制定治疗方案。对于已有甲状腺疾病史的患者, 建议在治疗开始的第一个月后开始监测甲状腺功能^[25]。TRAb 检测有助于鉴别甲状腺毒症的病因。

其他建议: 存在基础甲状腺疾病或甲状腺病史的患者, 使用 ICPis 可能导致患者原有甲状腺疾病复发或加重。用药后若出现新发症状或原有症状加重时, 需加强对甲状腺功能的监测并及时调整用药方案, 维持正常甲状腺功能。

有研究发现, 既往使用 ICPis 引起的甲状腺自身抗体滴度升高是再用 ICPis 时发生 irAEs 的危险因素; 但既往因 ICPis 治疗发生 irAEs 而停药, 不良反应控制良好后重启 ICPis 治疗的患者, 其不良反应发生率并未较初次使用 ICPis 时更高。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 (2019)^[26], 先接受 PD-1 抑制剂治疗后接受 CTLA-4 抑制剂治疗, 或先接受 CTLA-4 抑制剂治疗再接受 PD-1 抑制剂治疗, 可能增加 3~4 级 irAEs 的发生率。

3. 治疗: (1) 处理原则: ICPis 致甲状腺损伤的临床管理需结合是否存在临床症状、症状的程度以及甲状腺功能异常的类型决定^[26-27], 并根据 irAEs 的等级, 评估是否需要暂停或终止 ICPis 治疗, 治疗的方案以及方案的变更需要内分泌专家及肿瘤专家共同制订^[20, 28-29]。处理方法详见表 3。①对于无临床症状的甲状腺功能异常患者, 仅对临床症状和激素进行监测,

暂时无须治疗。②对于有症状的甲状腺毒症, 建议无禁忌证的情况下, 使用 β 受体阻滞剂。如确诊 Graves 病, 根据指南进行抗甲状腺药物治疗。③甲状腺功能减退有临床症状或 TSH > 10 mIU/L 应接受治疗, TSH 在 5~10 mIU/L, 应结合临床症状和 TPOAb 情况决定是否治疗。L- T_4 的推荐剂量为 $1 \sim 1.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 起始剂量为 25~50 $\mu\text{g}/\text{d}$, 但是需要根据年龄、并发症和患者的生存预后进行调整 (老年人或心脏病患者推荐 12.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 起始)。调整剂量的方式与其他甲状腺功能减退患者相同。④甲状腺炎所致的甲状腺毒症缓解后可继之出现甲状腺功能减退, 这部分患者在 ICPis 治疗结束后甲状腺功能有可能恢复正常。在 ICPis 治疗期间如启用甲状腺素替代治疗, 建议全程检测 TSH 水平并调整 L- T_4 应用剂量, ICPis 治疗结束后, 可停用 L- T_4 , 但仍需要密切监测临床症状及 TSH。首次使用 ICPis (CTLA-4 抑制剂, PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂) 治疗后出现的甲状腺功能障碍, 并不是使用其他 ICPis 的禁忌证。⑤建议甲状腺损伤相关治疗方案的确定, 以及患者用药后定期监测、剂量调整均请内分泌科等其他相关科室会诊, 必要时转科治疗。⑥大剂量糖皮质激素并非常规需要, 仅用于严重病例, 疗效并不确切。目前建议, 仅当患者出现甲状腺功能亢进危象、黏液性水肿昏迷等急症时, 应用糖皮质激素治疗。建议请内分泌科等其他相关科室协助诊治, 必要时转诊。

(2) 治疗时机和控制目标: ①治疗时机: 当患者无临床症状时, 仅需临床诊断性观察, 无须治疗; 当患者出现影响日常活动的临床症状时, 根据其功能变化给予相应药物治疗。②控制目标: 患者临床症状缓解, 病情分级降至 1 级或以下。(3) 根据病情分级调整肿瘤药物及内分泌药物替代 (表 3)。(4) 监测指标和控制范围: ①监测指标: 对于发生 ICPis 相关甲状腺功能损伤的患者, 需监测 TSH、 FT_4 水平, 每 4~6 周复查。对于甲状腺毒症患者可能发生甲状腺功能减退时, 应每 2~3 周监测。②控制范围: 尚无明确控制范围, 应根据患者病情状态给予个体化治疗方案。

4. 随访: (1) 预后及临床转归: ICPis 相关甲状腺功能紊乱可以是一过性或永久性的, 需定期随访。ICPis 相关甲状腺毒症通常是破坏性甲状腺炎导致的, 为轻度、自限性, 多数于数周或数月内恢复正常或转变为甲状腺功能减退。ICPis 相关甲状腺功能减退半数损伤不可逆, 需终身治疗及随访^[2, 30]。(2) 随访时间及项目: 加强患者自身管理、进行患者疾病教育, 是最为基础的管理措施。由于 ICPis 相关甲状腺损伤发生的时间跨度大 (用药后 1 周至停药后 2~3 年不等), 患者可无症状或症状非特异性, 部分病例存在甲状腺毒

表 3 免疫检查点抑制剂致甲状腺损伤的临床管理建议

等级	CTCAE 的描述	甲状腺功能异常用药	对症用药	应用糖皮质激素	是否停用 ICPis	检测 TSH、FT ₄
甲状腺毒症						
1	无症状;只需临床或诊断性观察	—	—	—	否	通常 4~6 周,即将出现甲状腺功能减退时,每 2~3 周监测
2	有症状;日常活动不受限	Graves 病患者应用抗甲状腺药物(MMI 或 PTU)	β受体阻滞剂	—	暂停 ICPis 至症状消失后继续使用	4~6 周
3	严重症状;日常活动受限;需住院治疗	同等级 2	β受体阻滞剂	根据病情	暂停 ICPis 至症状消失后继续使用	4~6 周
4	危及生命;需紧急干预处理	甲状腺功能亢进危象处理原则	β受体阻滞剂	泼尼松 1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 起始,根据病情每 1~2 周减量	永久停用 ICPis	4~6 周
甲状腺功能减退						
1	无症状;只需临床或诊断性观察	—	—	—	否	4~6 周
2	有症状;工具性日常活动不受限	L-T ₄ 替代治疗,推荐起始剂量为 25~50 μg/d(老年人或心脏病患者起始量为 12.5 μg/d)	—	—	暂停 ICPis 至症状消失后继续使用	4~6 周
3	严重症状;日常活动受限;需住院治疗	同等级 2	—	—	暂停 ICPis 至症状消失后继续使用	4~6 周
4	危及生命;需紧急干预处理	黏液性水肿昏迷处理原则	—	泼尼松 1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 起始,根据病情每 1~2 周减量	永久停用 ICPis	4~6 周

注:CTCAE:不良反应通用术语标准;ICPis:免疫检查点抑制剂;MMI:甲巯咪唑;PTU:丙基硫氧嘧啶;L-T₄:左甲状腺素

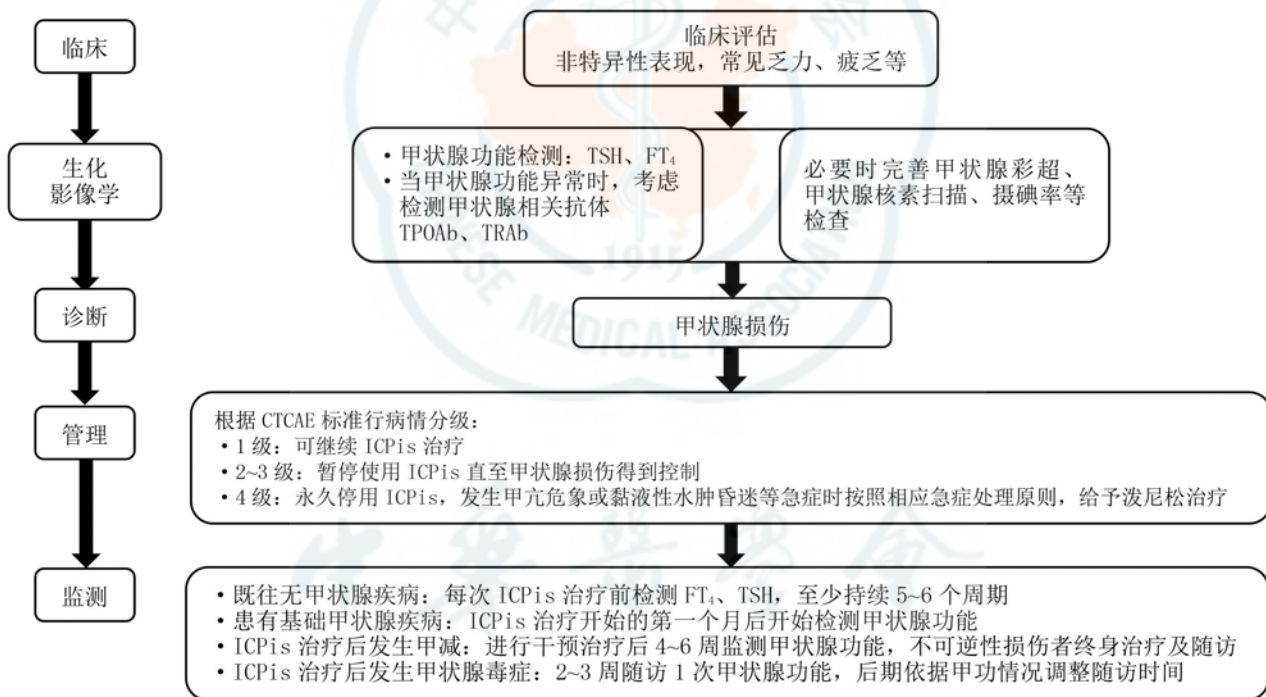


图 2 免疫检查点抑制剂相关甲状腺损伤的管理及随访流程

症向甲状腺功能减退转变,因此,随访期间应督促患者关注自身症状表现,加强医患沟通,遵医嘱定期规律复诊,了解相关疾病知识,以期及早发现病情变化,予以干预治疗。①既往无甲状腺疾病的患者,推荐 ICPis 首次治疗前及每次治疗前均监测 FT₄、TSH,至少持续 5~6 个治疗周期。治疗中,如患者出现甲状腺功能紊乱症状则立即检测。②患有基础甲状腺疾病的患者,建议在 ICPis 治疗开始的第 1 个月后即开始监测甲状腺功能。③ICPis 治疗后发生甲状腺功能减退的患者,推荐在进行针对甲状腺损伤的干预治疗后 4~6 周监

测甲状腺功能,后期依据甲状腺功能调整随访时间,半数患者因其损伤不可逆需终身治疗及随访。④ICPis 治疗后发生甲状腺毒症的患者,推荐 2~3 周随访 1 次甲状腺功能,后期依据甲状腺功能调整随访时间,ICPis 相关 Graves 病极少见,随访按 Graves 病处理。(3)需再次内分泌干预的时机:甲状腺功能控制不佳、应激状态(如感染等)、出现新发症状或原有症状加重、甚至出现甲状腺危象、或正在接受可能导致甲状腺功能波动或可能加重损伤的治疗时均需再次至内分泌科等其他相关科室就诊。

5. ICPis 相关甲状腺损伤的管理及随访流程见图 2。

(三) 免疫检查点抑制剂相关胰岛功能损伤 (ICPis 相关糖尿病)

要点:

◆糖尿病是 ICPis 治疗较少见的内分泌 irAEs 之一, 主要见于 PD-1 抑制剂治疗。

◆ICPis 相关糖尿病通常发生于药物使用后几周至 1 年内, 平均 20 周左右发病。

◆ICPis 相关糖尿病的临床表现无特异性, 且个体间差异显著, 轻者可仅表现为血糖升高, 严重者可出现糖尿病酮症 (diabetic ketosis, DK) 或糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)。

◆ICPis 相关糖尿病的诊断主要依据静脉血糖水平, 同时需结合糖化血红蛋白、胰岛自身抗体、胰岛功能等综合评估, 并明确分型。

◆ICPis 相关糖尿病根据临床症状严重程度可分 4 级, 2 级及 2 级以上需暂停 ICPis, 直至血糖控制平稳后可重启 ICPis 治疗。

◆ICPis 相关糖尿病的治疗以胰岛素注射及对症支持治疗为主, 同时需注重患者自我血糖监测及健康教育。

◆ICPis 相关糖尿病的诊断、分型, DKA 的处理及胰岛素治疗方案的制订和调整均需内分泌科医师参与指导。

1. 流行病学: (1) 发病率: ICPis 相关糖尿病的发生率 <1%, 主要见于 PD-1 抑制剂治疗后, 少数发生于 PD-L1 抑制剂治疗者, 接受 CTLA-4 抑制剂治疗者中有个别报道^[31]。亦有文献报道 ICPis 治疗可引起胰腺外分泌损伤, 如急性胰腺炎等^[31]。(2) 高危因素: 研究发现 76% 的 ICPis 相关糖尿病患者携带 1 型糖尿病易感基因 HLA-DR4^[31]。部分临床及临床前试验数据表明特定细菌 (如肠道菌群中的双歧杆菌) 与 ICPis 的疗效相关^[32-33], 因此, 有学者认为肠道菌群紊乱也是 ICPis 相关糖尿病和胰腺外分泌损伤的高危因素之一。(3) 发病时间: ICPis 相关糖尿病确诊时间从药物 (主要为 PD-1/PD-L1 抑制剂) 开始使用后的 13 d 到 504 d 不等^[34], 前 6 个月内发生几率更大。因此, 建议每个治疗周期开始前 (2~3 周) 进行血糖监测, 治疗结束后每隔 3~6 周进行血糖检测。

推荐建议 8: 应用 PD-1/PD-L1 抑制剂后, 应常规监测静脉血糖、糖化血红蛋白和空腹胰岛素、C 肽水平。仅使用 CTLA-4 抑制剂者无须常规监测血糖。

推荐建议 9: 曾患其他自身免疫性疾病^[5]、携带 HLA-DR4 等 1 型糖尿病易感基因、肠道菌群紊乱的患者, 应用 PD-1/PD-L1 抑制剂时应加强血糖监测。

2. 诊断: (1) 临床特点: 患者发病年龄较晚, 平均为 61.7 岁^[35-36] (与肿瘤患病年龄相关), 需与 2 型糖尿病相鉴别。发病性别比无显著差异 (男性约占 55%)^[35-36]。患者可出现烦渴、多饮、多尿、体重减轻等高血糖症状, 严重者可出现乏力、恶心、呕吐、腹痛、皮肤干燥、呼吸急促、呼吸有“烂苹果”味、昏睡、惊厥或昏迷等 DKA 症状。ICPis 相关糖尿病患者多急性起病, 进展迅速, 可在短时间内出现上述高血糖症状, 半数以上患者可诊断为暴发性 1 型糖尿病。76% 的 ICPis 相关糖尿病患者出现 DKA, 其中严重 DKA 占 38.9%, 中度 DKA 占 20.4%, 轻度 DKA 占 11.1%^[35]。如患者有 ICPis 药物使用史并出现上述临床表现, 需考虑 ICPis 相关糖尿病可能, 并及时请内分泌科医师会诊。(2) 胰岛功能: 起病后患者胰岛素及 C 肽水平常快速下降至正常值的三分之一以下。偶有病例报道显示, 个别患者由于糖毒性的解除或蜜月期的出现, 胰岛功能可得到部分恢复^[37]。因此, 定期评估胰岛功能对于患者治疗方案的制订、疾病预后的评估十分必要。(3) 其他辅助检查: 糖化血红蛋白水平可正常、轻度升高或明显升高, 可用于协助诊断, 但并非确诊和评估发病时长的主要依据; 约半数患者胰岛自身抗体呈阳性, 抗谷氨酸脱羧酶 (glutamate decarboxylase, GAD) 抗体可作为一线筛查指标, 若结果阴性, 可进一步筛查抗胰岛细胞抗原 2 (islet antigen-2, IA2) 抗体和 (或) 抗锌转运体 8 (zinc transporter 8, ZnT8) 抗体; 与胰岛自身抗体阴性者相比, 抗体阳性的 ICPis 相关糖尿病患者发病时间更短, 出现 DKA 的频率也更高^[31]; 因患者的胰腺影像常无特异性改变, ICPis 相关糖尿病及胰腺外分泌损伤的诊断无须借助影像学检查^[37]。DKA 患者血及尿中可出现酮体增多, 动脉血 pH 值下降, 白细胞升高等。必要时还可行 HLA-DR4 基因检测。(4) 诊断与分型: ICPis 相关糖尿病的诊断应结合 ICPis 用药史和静脉血糖升高的证据。若患者存在 ICPis 治疗史且用药前已确诊糖尿病, 用药后如出现血糖快速升高或酮症倾向则需加强血糖监测并完善以下检查: 胰岛功能 (重新评估)、胰岛自身抗体、糖化血红蛋白、血 pH、尿或血浆酮体等。若患者使用 ICPis 前血糖正常, ICPis 治疗后满足以下三条之一时, 可诊断为 ICPis 相关糖尿病: ①典型糖尿病症状 (高血糖所导致的烦渴、多饮、多尿、体重减轻) 或皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱的临床表现, 并且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; ②空腹血糖 (FPG) ≥ 7.0 mmol/L; ③75 g 葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

目前 ICPis 相关糖尿病分型尚不明确, 其与典型的暴发性或急性发作性 1 型糖尿病之间存在许多临床

特征差异,如 ICPis 相关糖尿病常见于 60 岁以上老年人,发病前流感样症状不常见,糖化血红蛋白水平相对较低等^[38-41]。因此,应结合患者的临床资料综合判断,而对既往已存在糖尿病的患者应考虑重新分型,以进一步指导治疗方案的制订。

推荐建议 10: ICPis 相关糖尿病患者应评估胰岛功能、糖化血红蛋白,有条件者应进行胰岛自身抗体检测,根据检查结果综合判断糖尿病分型,以指导治疗方案的制订。

3. 治疗: (1) 处理原则: ① 尽早诊断并起始胰岛素治疗有利于 ICPis 相关糖尿病患者的预后。除部分 1~2 级患者外均建议使用每日多次胰岛素注射方案。② 不同于 ICPis 相关垂体炎、原发性肾上腺功能减退等,不推荐给 ICPis 相关糖尿病患者使用糖皮质激素。如果患者因为其他不良反应需要使用高剂量糖皮质激素治疗,应当对其加强血糖水平的监测。③ DKA 的治疗原则: 纠正脱水、高血糖和电解质紊乱; 发现和治疗诱因; 避免并发症; 防止复发和严密观察。④ 需对患者进行饮食、生活方式及血糖监测等宣教。ICPis 相关糖尿病的发生并不是继续 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的禁忌,患者可在起始胰岛素治疗的同时继续 ICPis 治疗。在病情较重(2 级及 2 级以上)者中,可待血糖得以控制后继续 ICPis 治疗^[20]。(2) 根据血糖水平进行病情分级,并依据病情分级决定是否调整肿瘤药物(表 4)。(3) 其他建议: ① ICPis 相关糖尿病的诊断、DKA 的处理及胰岛素治疗方案的制订和调整均需内分泌科医师参与指导。② ICPis 相关糖尿病的处理需结合患者是否存在糖尿病病史、是否为新发高血糖、血糖升高程度、是否合并 DKA 等情况综合判断,由多学科合作共同管理。③ ICPis 相关糖尿病的治疗以胰岛素注射为主,在糖尿病难以分型时也建议胰岛素治疗。(4) 糖尿病发病后血糖监测频率: 应根据治疗的不同阶段,血糖控制的平稳情况实行个体化的监测频率及手段,具体可参考《中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)》^[42]。(5) 血糖控制目标: 建议制订个体

化的血糖控制目标。具体可参考 2017 年《中国住院患者血糖管理专家共识》^[43]。

4. 随访: (1) 预后及临床转归: ICPis 相关糖尿病通常是永久性的,因此 ICPis 治疗停止后也应继续糖尿病的治疗和随访。建议每个治疗周期开始前(2~3 周)进行血糖监测,治疗结束后每隔 3~6 周进行血糖检测。(2) 随访时间及项目: ① 每 3 个月监测 1 次糖化血红蛋白。② 每次就诊时应询问症状性和无症状性低血糖,对于无症状低血糖或出现过 1 次或多次严重低血糖的患者,应重新评估其治疗方案。③ 定期对患者及其家属进行预防 DKA 的健康教育,包括监测血糖,及时调整胰岛素剂量的重要性。④ 定期评估糖尿病微血管及大血管并发症。⑤ 随访期间应加强患者自身管理并对患者提供专业的糖尿病教育。⑥ 因存在停止使用 ICPis 后出现内分泌腺体损伤的报道,建议即使停用 ICPis 仍定期随访观察。(3) 需再次内分泌干预的时机: 血糖控制不佳,应激状态(如感染等),出现严重并发症或正在接受可能导致血糖波动的治疗时均需再次至内分泌科就诊。

5. ICPis 相关糖尿病的管理及随访流程见图 3。

(四) ICPis 相关肾上腺皮质功能减退(primary adrenal insufficiency, PAI)

要点:

◆ ICPis 相关 PAI 是较罕见的内分泌 irAEs,尚无明确高危因素。

◆ ICPis 相关 PAI 多于 PD-1 抑制剂单药治疗几个月后出现,CTLA-4 抑制剂单药治疗或联合治疗可使 irAEs 提前出现。

◆ ICPis 相关 PAI 的临床表现常与垂体炎类似,严重者可发生肾上腺危象。

◆ ICPis 相关 PAI 的诊断主要根据 ICPis 用药史、临床表现、血皮质醇和 ACTH 水平,必要时行 ACTH 兴奋试验与继发性肾上腺皮质功能减退鉴别;病因诊断需完善抗 21-羟化酶抗体、肾上腺 CT 检查加以鉴别。

◆ 治疗上根据病情分级,选择相应的糖皮质激素

表 4 免疫检查点抑制剂相关糖尿病的临床管理建议

等级	CTCAE 的描述	空腹血糖	糖尿病治疗	是否停用 ICPis	应用糖皮质激素
1	无症状或轻度症状,没有酮症或自身免疫性糖尿病的证据	大于正常上限,但小于 8.9 mmol/L	部分可启用口服药治疗,若有血糖急性升高或考虑酮症应及时启用胰岛素治疗	否	—
2	中度症状,能够进行日常活动,有酮症或自身免疫性糖尿病的证据	8.9~13.9 mmol/L	内分泌门诊评估,可调整口服药物剂量或添加胰岛素治疗;无法进行早期门诊评估或存在 DKA 迹象,请优先使用胰岛素	暂停 ICPis 治疗直至血糖得到控制	—
3	有严重症状,有医学上重大后果或生命危险,无法进行日常活动	13.9~27.8 mmol/L	及时启用胰岛素,需住院治疗,进行内分泌科会诊	暂停 ICPis 治疗直至血糖得到控制	—
4	有严重症状,有医学上重大后果或生命危险,无法进行日常活动,危及生命	大于 27.8 mmol/L	及时启用胰岛素,住院治疗,紧急进行内分泌科会诊	暂停 ICPis 治疗直至血糖得到控制	—

注:DKA:酮症酸中毒;余略语同表 3

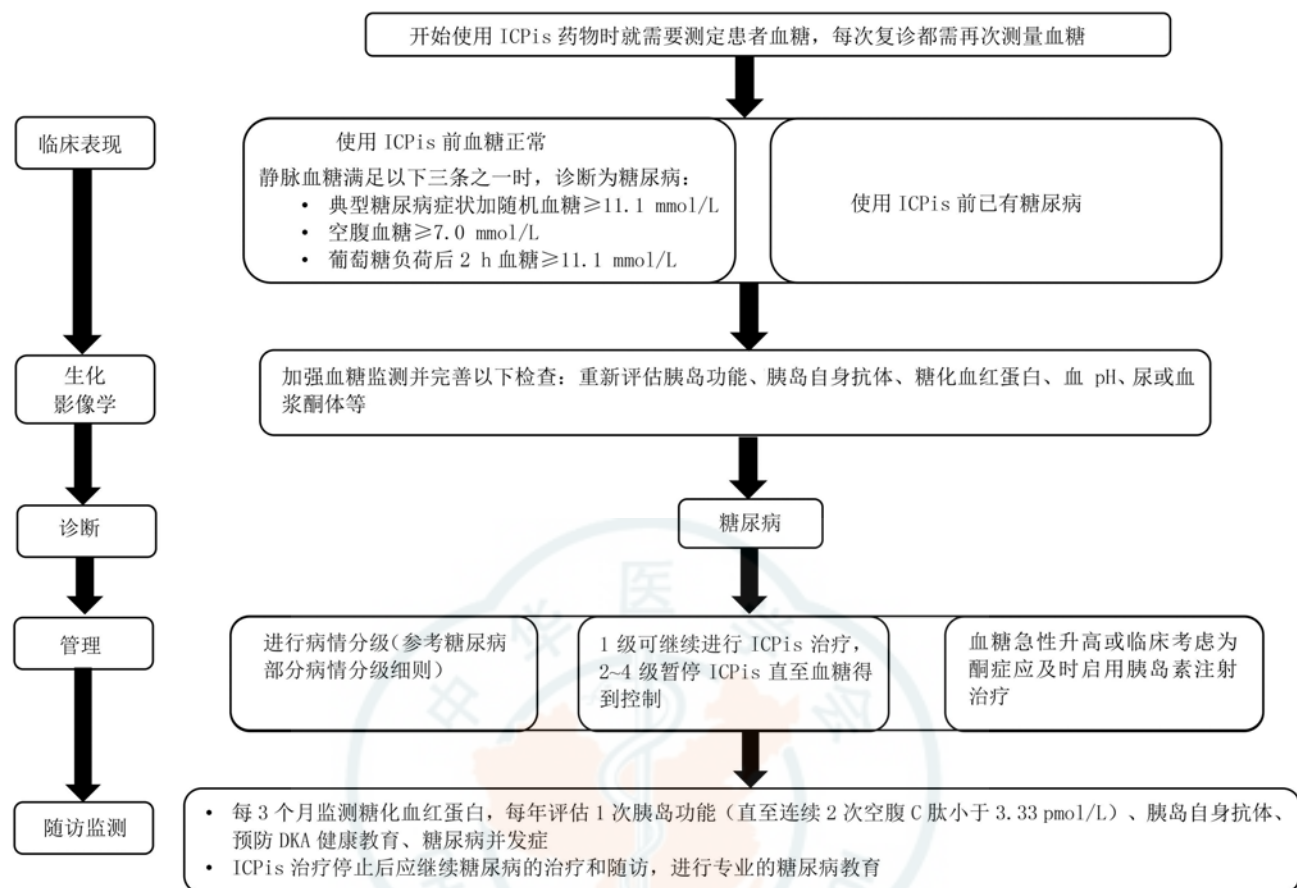


图 3 免疫检查点抑制剂相关糖尿病的管理及随访流程

种类和剂量进行替代治疗，再评估病情是否需要补充盐皮质激素及对症处理。

◆怀疑肾上腺危象时无需等待检测结果，立即予以静脉补充氢化可的松和大量补液等治疗。

1. 流行病学与发病机制：(1) 发病率：ICPis 治疗相关 PAI 的发生率为 0.8%~2.0%^[41]，是药物诱发自身免疫性肾上腺炎的结果。文献报道 ICPis 单药治疗诱发自身免疫性肾上腺炎的发生率仅有 0.7% (43/5 831)^[3]，但此数据可能由于肿瘤治疗中应用糖皮质激素或者 PAI 合并垂体炎继发的肾上腺皮质功能减退而被低估。联合使用 ICPis 药物治疗患者中 PAI 的发生率可升至 4.2%~7.9%^[32,41]。(2) 高发人群及高危因素：由于 ICPis 治疗相关 PAI 发生率较低，目前病例报道较少且随访时间短，尚未总结出高发人群特征及明确高危因素。但一项回顾性研究显示，ICPis 治疗相关 PAI 与性别无明显相关，免疫治疗前使用糖皮质激素为 ICPis 治疗相关 PAI 的保护因素，合并自身免疫性疾病史、使用 CTLA-4 抑制剂治疗、慢性肾脏病 3 期及以上均为 ICPis 相关 PAI 的高危因素^[44]。此外，药物剂量可能是影响 ICPis 相关 PAI 的另一重要因素。研究显示，接受超过 5 mg/kg 剂量伊匹单抗的患者更容易发生 PAI^[45]。(3) 发病时间：ICPis 治疗相关

PAI 病例数较少，不同种类 ICPis 引起 PAI 的时间报道不一：伊匹单抗治疗相关的内分泌毒性最早可出现于第 7~8 周；纳武利尤单抗和阿维单抗致 PAI 的发病中位时间为 2.5~4.3 个月；而帕博利珠单抗致 PAI 的发病时间可在用药 5 个月以后出现，也可在撤药后发生^[46]。

推荐建议 11：应用 ICPis 治疗前，应常规询问是否合并自身免疫性疾病、肾病史、ICPis 相关用药史及既往用药史。使用 CTLA-4 抑制剂或联合治疗的患者建议用药前检测清晨 8:00 血皮质醇排除 PAI。

推荐建议 12：使用 CTLA-4 抑制剂或联合治疗的患者建议增加用药期间检测清晨 8:00 血皮质醇及水电解质的频率，撤药后也需至少随访 1 年复测血皮质醇水平。

2. 诊断：(1) 临床表现：ICPis 相关 PAI 的临床表现缺乏特异性，常与垂体炎致中枢性肾上腺皮质功能减退的表现相似^[20]。结合患者既往病史和 ICPis 用药史，当患者出现以下症状或体征时需要考虑肾上腺皮质功能减退：全身乏力、疲劳、脱水、发热、低血压、消化系统症状(厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等)、精神症状(冷漠、焦虑、抑郁等)、皮肤色素沉着、体重下降、低钠血症、高钾血症、低血糖等。PAI 严重者可发生肾上腺

危象,表现为低血压休克、脱水、意识障碍、腹痛、呕吐、发热等^[28,46-49],需与脓毒血症相鉴别。怀疑 ICPis 相关 PAI 需及时请内分泌科医师会诊协助诊治,必要时转科治疗。(2)激素水平:一般情况下,8:00 血皮质醇 >500 nmol/L (18 μ g/dL)可排除肾上腺皮质功能减退(不同试剂盒有不同阈值);非紧急情况下,8:00 的血皮质醇 <138 nmol/L (5 μ g/dL)和血浆 ACTH 升高,可证实 PAI 的诊断;若血皮质醇为 $138\sim 500$ nmol/L ($5\sim 18$ μ g/dL),则应进行 ACTH 兴奋试验以筛查潜在的肾上腺皮质功能减退,若再次测试血皮质醇仍 <500 nmol/L (18 μ g/dL),可诊断 PAI^[19]。若血皮质醇和 ACTH 均降低,需与继发性肾上腺皮质功能减退症相鉴别。(3)其他辅助检查:怀疑 ICPis 相关 PAI 还须测定基础代谢指标如血钠、血钾、血糖、血浆肾素、醛固酮水平排除电解质紊乱及盐皮质激素缺乏症;如果已诊断 PAI,则须进一步检测抗 21-羟化酶抗体排除自身免疫性 PAI 可能,超过 3 个月无影像学检查的患者,需完善肾上腺 CT 扫描以排除其他病因如肾上腺转移、出血、感染等^[19]。(4)诊断原则:考虑 ICPis 相关 PAI 首先结合患者既往病史及 ICPis 用药史,出现可疑肾上腺皮质功能减退的临床表现,再根据血皮质醇水平降低和 ACTH 水平升高,同时 ACTH 兴奋试验中皮质醇的反应降低,而 ACTH 仍保留对促肾上腺皮质激素释放激素刺激的反应加以诊断。另外,可通过抗 21-羟化酶抗体、肾上腺 CT 等辅助检查排除其他病因所致的 PAI。

推荐建议 13:考虑 ICPis 相关 PAI 应结合 ICPis 用药史,评估 8:00 血皮质醇、ACTH 和血清电解质,如诊断不明确须进一步完善 ACTH 兴奋试验。诊断 PAI 后可检测抗 21-羟化酶抗体及肾上腺 CT 排除其他病因。

其他建议:因其他因素接受糖皮质激素替代治疗

的患者会出现医源性清晨血皮质醇减低,为继发性肾上腺皮质功能减退;此时 ACTH 亦降低。这种情况下诊断肾上腺皮质功能减退较为困难,具有一定的挑战性,需加以鉴别^[20]。

3. 治疗:(1)处理原则:怀疑 ICPis 导致的急性肾上腺皮质功能减退,建议暂停 ICPis 治疗,立即行血皮质醇和 ACTH 测定,请内分泌科医师会诊协助诊治,且无须等结果回报,在给予其他激素替代治疗之前即开始补充氢化可的松^[19,26]。若患者发生肾上腺危象,应立即停止 ICPis 治疗,且静脉给予氢化可的松 100 mg,每 8 h 1 次,同时注意控制感染等诱因;若确诊为 PAI,还需补充盐皮质激素(氟氢可的松 $0.05\sim 0.2$ mg/d)。肾上腺皮质功能减退很难恢复,甚至可能是永久性的,患者通常需要长期激素替代治疗,需咨询内分泌科医师确定激素剂量和方式。临床上在给予激素治疗前,应对患者和家属进行宣教,并告知在应激状态时需及时增加糖皮质激素剂量(通常为替代剂量的 $2\sim 3$ 倍)^[47]。(2)根据病情分级调整肿瘤药物及内分泌药物替代(表 5)。(3)ICPis 相关 PAI 是否需要糖皮质激素冲击治疗:ICPis 相关 PAI 的发病机制多为 ICPis 诱发自身免疫反应导致 PAI 腺体损伤表现,很少引起全身炎症反应,治疗上以补充生理剂量的激素为主,发生肾上腺危象时可静脉给予氢化可的松 100 mg 抢救治疗。ICPis 相关 PAI 一般不需给予糖皮质激素冲击治疗^[20,49]。(4)其他建议^[20]:①疑诊肾上腺功能不全患者的紧急治疗建议应用氢化可的松,以保证后续的 ACTH 兴奋试验安全进行。重症 PAI 行 ACTH 兴奋试验时,同时静注(或静滴)地塞米松和 ACTH,在注入 ACTH 前后测试血皮质醇。如果肾上腺皮质功能减退诊断明确,可直接给予氢化可的松 100 mg 静脉滴注治疗。②在紧急治疗使用应激剂量的糖皮质激素之前,

表 5 免疫检查点抑制剂致肾上腺损伤的临床管理建议

等级	CTCAE 的描述	是否停用 ICPis	应用糖皮质激素	应用盐皮质激素	血皮质醇、ACTH (上午)及生化指标
原发性肾上腺功能不全 (PAI)					
1	无症状;只需临床或诊断性观察	考虑暂停 ICPis 直到激素替代使病情稳定	泼尼松口服 $5\sim 10$ mg/d,或氢化可的松每天清晨口服 $10\sim 20$ mg,下午口服 $5\sim 10$ mg	部分 PAI 患者可能需要盐皮质激素替代治疗;氟氢可的松 $0.05\sim 0.2$ mg/d;可根据血压、血钾和血浆肾素水平进行调整	每 $2\sim 3$ 周复查,每 $6\sim 12$ 周进行随访
2	有症状;日常活动不受限	同等级 1	出现 $2\sim 3$ 次症状时需到门诊治疗控制急性症状;泼尼松口服 20 mg/d 或氢化可的松每天清晨口服 $20\sim 30$ mg,下午口服 $10\sim 20$ mg;症状控制后 $5\sim 10$ d 内逐渐将激素从应激剂量减少到维持剂量(同等级 1)	同等级 1	每 $2\sim 3$ 周复查,每 $6\sim 12$ 周进行随访
3	严重症状;日常活动受限;需住院治疗	暂停 ICPis 直到激素替代使病情稳定	考虑肾上腺危象时,静脉补充糖皮质激素:氢化可的松 100 mg 或地塞米松 4 mg,同时大量补液(生理盐水至少 2000 mL);出院后 $7\sim 14$ d 内逐渐将激素从应激剂量减少到维持剂量(同等级 1)	考虑肾上腺危象时,补充糖皮质激素后再根据病情需要补充盐皮质激素:氟氢可的松 $0.05\sim 0.2$ mg/d;根据血压、血钾和血浆肾素水平进行调整	考虑肾上腺危象时急查血皮质醇、ACTH 和血清电解质、血糖等同等级 3
4	危及生命;需紧急干预处理	同等级 3	同等级 3	同等级 3	

所有肾上腺皮质功能减退的患者需进行激素类药物的学习,接受相关教育,并佩戴医疗警示手环。③手术前或任何应激剂量的激素治疗前应咨询内分泌科医师。

4. 随访(预后及临床转归、随访时间及项目、需再次内分泌干预的时机):(1)预后及临床转归:ICPis 相关 PAI 较为罕见,及时诊治预后较好,但未及时救治的 PAI 可能是永久性的,需长期激素替代治疗。目前临床观察的病例数量较少,仍需长期随访疗效及追踪疾病转归。(2)随访时间及项目:在 ICPis 单药或联合治疗的过程中,监测药物毒性与评价疗效同样重要。ICPis 联合治疗时需增加监测的频率,包括生化检测和影像学检查等^[9]。建议每 2~3 周复查 8:00 的血皮质醇、ACTH 以及生化指标,然后每 6~12 周进行随访,并根据复查的异常结果,给予相应处理。必要时,不定期复查 LH、FSH、睾酮/雌二醇及进行影像学检查等^[26]。部分药物毒性出现的时间较晚,甚至在 ICPis 治疗结束后才出现。因此 ICPis 治疗后定期随访检测上述项目也非常重要。目前认为,患者在 ICPis 治疗结束后应至少随访 1 年以监测症状和辅助检查的变化^[19]。(3)再次内分泌干预的时机:ICPis 相关性 PAI 患者在

接受激素替代治疗且病情稳定后,可以考虑重启 ICPis 治疗。此外,患者的肿瘤应答状态也是决定是否重启 ICPis 治疗的一个重要因素。

5. ICPis 相关肾上腺损伤的管理及随访流程(图 4)

PAI 的发生时间和跨度差异较大,需按照上述随访频率及时筛查并至内分泌科门诊就诊。随访过程中若出现新发症状或原有症状加重,或经历应激状态(如感染等),均需再次至内分泌科就诊。

四、总结

本共识旨在规范 ICPis 相关内分泌腺体损伤的临床诊疗行为、改善肿瘤患者生存质量。目前 ICPis 相关内分泌腺体损伤的确切发病机制仍未明确,不良反应程度与 ICPis 疗效之间的关系也尚未明了,为更深入明确其发病机制、指导临床实践,与肿瘤科专家、基础研究专家等进一步探讨、合作十分有必要。内分泌腺体是 ICPis 常见受累靶点之一,目前不良反应报道主要集中在内分泌单一腺体的损伤,但随着 ICPis 临床应用的不断增加,ICPis 致多腺体损伤亦应得到关注^[50]。但由于其发病率低,目前尚无确切的流行病学数据。内分泌腺体损伤早期表现缺乏特异性、不易识

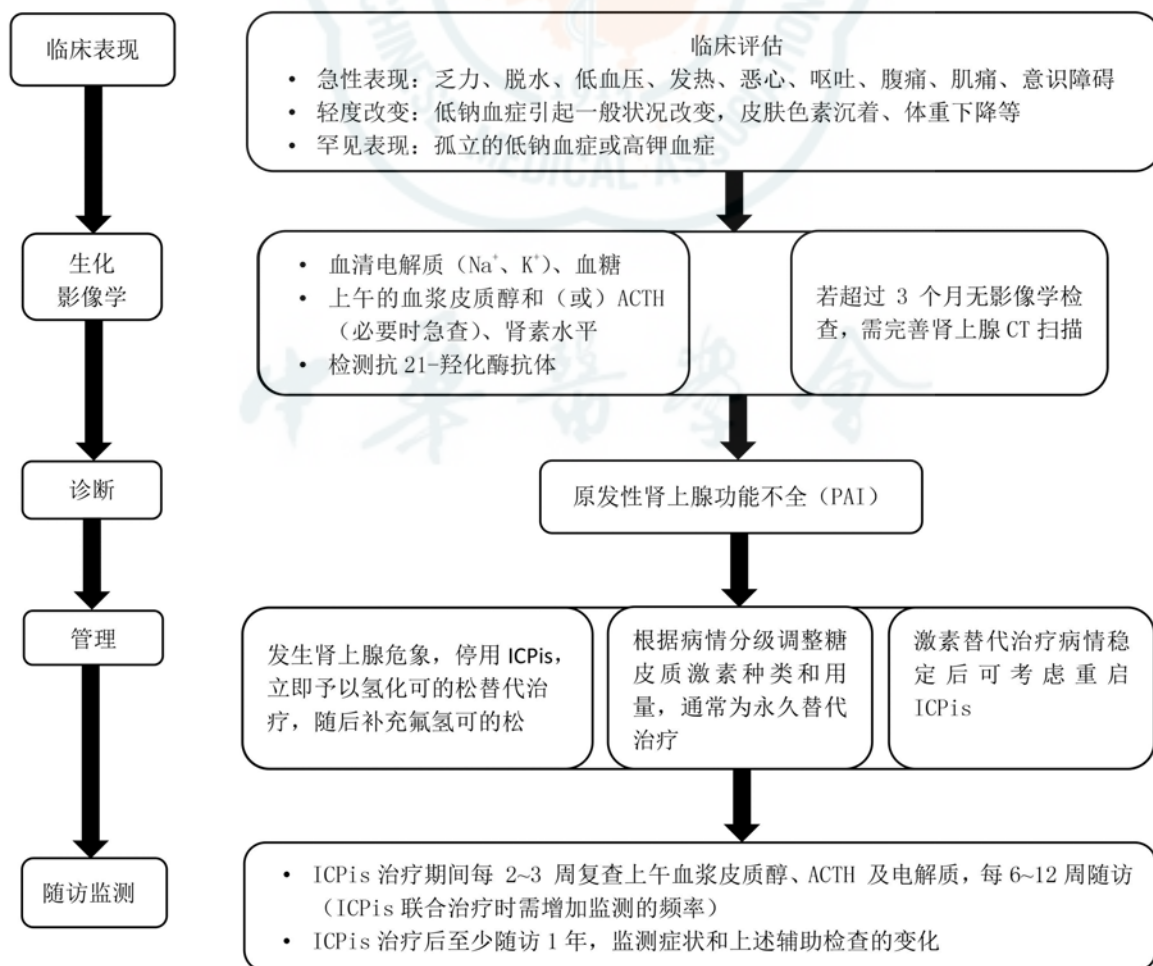


图 4 免疫检查点抑制剂相关肾上腺损伤的管理及随访流程

别,易与肿瘤疾病本身所致症状混淆而遭到忽视,因此,在临床实践中内分泌科和肿瘤科医生应提高警惕、加强合作、充分沟通、及时转诊、共同管理,并加强患者教育、定期随诊,以避免发生DKA、肾上腺危象等危及生命的不良反应,使患者最大程度获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参与撰写和讨论本共识的专家(按姓氏拼音排列) 陈兵(陆军军医大学第一附属医院),陈宏(南方医科大学珠江医院),陈涛(四川大学华西医院),陈彦(福建省立医院),陈颖(青岛大学附属医院),丁丽萍(内蒙古呼伦贝尔市人民医院),范元硕(贵州省人民医院),高彬(空军军医大学唐都医院),高莹(北京大学第一医院),高洪伟(北京大学第三医院),顾榕(南京医科大学第一附属医院),郭艳英(新疆维吾尔自治区人民医院),郝慧瑶(河北医科大学第二医院),何桥玲(南方医科大学珠江医院),贾晓凡(北京医院),孔雯(华中科技大学同济医学院附属协和医院),李晨嫣(中国医科大学附属第一医院),林乐韦华(海南省人民医院),刘楠(大连医科大学第二附属医院),刘建民(上海交通大学医学院附属瑞金医院),刘靖芳(兰州大学第一医院),龙健(重庆医科大学附属第一医院),罗说明(中南大学湘雅二医院),孟树优(西藏自治区人民医院),牛奔(云南省第一人民医院),乔虹(哈尔滨医科大学附属二院),任蕾(郑州大学第一附属医院),沈敏(南京医科大学第一附属医院),施云(南京医科大学第一附属医院),石勇铨(上海长征医院),史晓阳(河南省人民医院),宋勇峰(山东第一医科大学附属省立医院),孙磊(山东大学齐鲁医院),唐松涛(安徽医科大学第一附属医院),汪晓霞(哈尔滨医科大学附属四院),王瑜(天津医科大学总医院),王贺元(吉林大学第一医院),韦晓(南京中医药大学附属中西医结合医院),吴绮楠(重庆大学附属肿瘤医院),许林鑫(山西医科大学第一医院),许岭翎(中国医学科学院北京协和医院),杨蓬(上海第十人民医院),杨涛(南京医科大学第一附属医院),袁慧娟(河南省人民医院),曾文衡(浙江大学医学院附属第二医院),张锦(中山大学孙逸仙纪念医院),章燕(南昌大学第一附属医院),赵家军(山东第一医科大学附属省立医院),赵瑞苓(南京医科大学第一附属医院),郑旭琴(南京医科大学第一附属医院)

执笔作者 袁慧娟,乔虹,宋勇峰,陈宏

作者贡献说明 陈兵、石勇铨、刘建民提出专家共识书写思路和审定,杨涛、赵家军组织共识写作和定稿;垂体部分由袁慧娟负责,吴绮楠、曾文衡、孔雯、郝慧瑶、贾晓凡、王贺元、孟树优和史晓阳撰写;甲状腺部分由乔虹负责,韦晓、李晨嫣和章燕撰写;胰岛部分由宋勇峰负责,施云、顾榕、沈敏和赵瑞苓撰写;肾上腺部分由陈宏负责,何桥玲、范元硕、陈彦和吴绮楠撰写;郑旭琴负责共识校稿

内分泌学顾问 洪天配(北京大学第三医院),焦凯(第四军医大学唐都医院),李艳波(哈尔滨医科大学附属一院),刘超(南京中医药大学附属中西医结合医院),刘礼斌(福建医科大学附属协和医院),刘铭(天津医科大学总医院),吕朝晖(中国人民解放军总医院),母义明(中国人民解放军总医院),宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院),彭永德(上海市第一人民医院),秦贵军(郑州大学第一附属医院),曲伸(上海市第十人民医院),单忠艳(中国医科大学附属第一医院),汤旭磊(兰州大学第一医院),童南伟(四川大学华西医院),王桂侠(吉林大学白求恩第一医院),王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院),夏维波(中国医学科学院北京协和医院),严励(中山大学孙逸仙纪念医院),杨刚毅(重庆医科大学附属第二医院),余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院),张波(北京中日友好医院),张俊清(北京大学第一医院),张力辉(河北医科大学第二医院)

肿瘤学顾问 刘怡茜(南京医科大学第一附属医院),束永前(南京医科大学第一附属医院),张锦林(南通大学肿瘤医院),张鹏(上海市胸科医院),周琦(重庆大学附属肿瘤医院)

免疫学顾问 柳忠辉(吉林大学基础医学院),苏川(南京医科大学基础医学院)

参 考 文 献

- [1] Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [2] Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85 (3): 331-339. DOI: 10.1111/cen.13063.
- [3] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [4] Faje AT, 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. DOI: 10.1210/jc.2014-2306.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.020.
- [6] Scott ES, Long GV, 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. DOI: 10.1530/EJE-17-0810.
- [7] Ascierto PA, Del VM, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (5): 611-622. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30231-0.
- [8] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (1): 17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
- [9] Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes [J]. Pituitary, 2010, 13 (1): 29-38. DOI: 10.1007/s11102-009-0193-z.
- [10] 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. DOI: 10.1530/EJE-14-0845.
- [11] Zhao C, Tella SH, Del RJ, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (2): 365-369. DOI: 10.1210/jc.2017-01905.
- [12] Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181 (3): R107-R118. DOI: 10.1530/EJE-19-0169.
- [13] Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. Endocrine side-effects of new anticancer therapies: overall monitoring and conclusions

- [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5):591-595. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.005.
- [14] Min L, Hodi FS, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353.
- [15] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):3888-3921. DOI: 10.1210/jc.2016-2118.
- [16] Corsello SM, Salvatori R, Barnabei A, et al. Ipilimumab-induced endocrinopathies: when to start corticosteroids (or not)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(2):489-490. DOI: 10.1007/s00280-013-2213-y.
- [17] Osman IA, Leslie P. Addison's disease. Adrenal insufficiency should be excluded before thyroxine replacement is started[J]. *BMJ*, 1996, 313(7054):427. DOI: 10.1136/bmj.313.7054.427.
- [18] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(5):1715-1744. DOI: 10.1210/jc.2018-00229.
- [19] 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. DOI: 10.1530/ERC-18-0320.
- [20] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [21] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4):195-207. DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.
- [22] Vita R, Guarneri F, Agah R, et al. Autoimmune thyroid disease elicited by NY-ESO-1 vaccination[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2):390-394. DOI: 10.1089/thy.2013.0170.
- [23] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8):2770-2780. DOI: 10.1210/c.2017-00448.
- [24] Jannin A, Penel N, Ladsous M, et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 141:23-35. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.015.
- [25] Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(3):337-345. DOI: 10.1007/s40618-019-01112-8.
- [26] 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[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019, 26-32.
- [27] 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. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- [28] 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. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0163.
- [29] Ntali G, Kassi E, Alevizaki M. Endocrine sequelae of immune checkpoint inhibitors[J]. *Hormones (Athens)*, 2017, 16(4):341-350. DOI: 10.14310/horm.2002.1754.
- [30] Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 58:70-76. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.
- [31] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1471-1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
- [32] Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management[J]. *Cancer*, 2018, 124(6):1111-1121. DOI: 10.1002/cnrc.31200.
- [33] Passat T, Toucheffeu Y, Gervois N, et al. Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment[J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(11):1033-1041. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.005.
- [34] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(9):1075-1081. DOI: 10.1111/dme.14050.
- [35] Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9):3144-3154. DOI: 10.1210/jc.2018-00728.
- [36] Baden MY, Imagawa A, Abiru N, et al. Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy[J]. *Diabetol Int*, 2019, 10(1):58-66. DOI: 10.1007/s13340-018-0362-2.
- [37] 罗说明, 邓敏, 杨涛, 等. 免疫检查点抑制剂诱导的 1 型糖尿病[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(26):2067-2070. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191224-02817.
- [38] Gauci ML, 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. DOI: 10.1007/s00262-017-2033-8.
- [39] 曾海鑫, 李晚牧, 高鑫. 一例 PD-1 抑制剂导致 1 型糖尿病病例报道及文献复习[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(7):559-563. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.07.004.
- [40] 谷志远, 李薇, 杨涛, 等. 程序性死亡蛋白 1 抗体治疗后暴发性 1 型糖尿病一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(5):328-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191022-00382.
- [41] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3):145-156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
- [42] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南 (2015 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(10):603-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.16744-5809.2015.10.004.
- [43] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中国住院患者血糖管理

- 专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001.
- [44] 王守正, 李峻岭. 免疫检查点抑制剂所致免疫相关不良反应预测指标的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17 (19): 2242-2245. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.19.04.
- [45] Weber JS, O'Day S, Urban W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (36): 5950-5956. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1927.
- [46] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (Suppl 4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [47] 段炼, 王林杰, 斯晓燕, 等. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22 (10): 649-652. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.08.
- [48] Ruggeri RM, Campenni 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. DOI: 10.1007/s40618-018-0984-z.
- [49] 王汉萍, 周佳鑫, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关毒副作用管理之激素的使用[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22 (10): 615-620. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.02.
- [50] Shi Y, Shen M, Zheng X, et al. ICPIs-induced autoimmune polyendocrine syndrome type 2: a review of the literature and a protocol for optimal management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (12): dgaa553. DOI: 10.1210/clinem/dgaa553.

(收稿日期:2020-06-27)

(本文编辑:周丽斌)

