

## · 综述 ·

## 警惕肿瘤免疫治疗的内分泌系统不良反应

方晨<sup>1</sup> 郭鹤鸣<sup>1</sup> 黄韵<sup>1</sup> 陈小红<sup>1</sup> 李思诚<sup>1</sup> 刘翠平<sup>2</sup> 胡吉<sup>1</sup><sup>1</sup>苏州大学附属第二医院内分泌科 215004; <sup>2</sup>江苏省临床免疫研究所, 苏州 215000

方晨与郭鹤鸣对本文有同等贡献

通信作者: 胡吉, Email: huji@suda.edu.cn

**【摘要】** 肿瘤免疫治疗中免疫检查点抑制剂(ICPi)已广泛应用于临床,它们通过阻断抑制 T 细胞功能的负调节因子来增强抗肿瘤作用。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 抑制剂和程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂的应用已经显著改善了一些晚期恶性肿瘤的预后,但也导致多种自身免疫性不良反应。内分泌疾病包括甲状腺功能紊乱、自身免疫性糖尿病和垂体炎等,已成为 ICPi 治疗中最常见的免疫相关不良事件之一。这些内分泌系统不良反应若不能及时发现和治疗,会影响患者治疗甚至危及生命。了解 ICPi 治疗相关性内分泌系统不良反应的临床特点、诊断及治疗,可增进临床医师在免疫治疗中对该类不良反应的认识。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂;内分泌疾病;细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4;程序性细胞死亡蛋白-1

**基金项目:**国家自然科学基金(81600607);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX18\_0854)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.010

**Be aware of endocrinological side effects of cancer immunotherapy** Fang Chen<sup>1</sup>, Guo Heming<sup>1</sup>, Huang Yun<sup>1</sup>, Chen Xiaohong<sup>1</sup>, Li Sicheng<sup>1</sup>, Liu Cuiping<sup>2</sup>, Hu Ji<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China; <sup>2</sup>Jiangsu Institute of Clinical Immunology, Suzhou 215000, China

Fang Chen and Guo Heming are contributed equally to this article

Corresponding author: Hu Ji, Email: huji@suda.edu.cn

**【Abstract】** In cancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitors (ICPi) have been widely used. They enhance antitumour immunity by blocking negative regulators of T cell function. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors have dramatically changed the outcome of patients with several advanced stage malignancies, but they also lead to a variety of autoimmune consequences. Endocrinopathies have emerged as one of the most common immune-related adverse events (irAEs) of ICPi therapy including thyroid dysfunction, autoimmune diabetes and hypophysitis, etc. These endocrinological side effects can affect the tumor treatment even be life-threatening if not promptly recognized and treated. Knowing the clinical characteristics, diagnosis and treatment of various ICPi related adverse reactions of endocrine system could enhance clinicians' understanding of these adverse reactions in immunotherapy.

**【Key words】** Immune checkpoint inhibitor; Endocrine disease; Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; Programmed cell death protein-1

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81600607); Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (SJCX18\_0854)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.010

肿瘤免疫治疗因其卓越的疗效和创新性,在 2013 年被《Science》杂志评为年度科学突破之首。免疫检查点抑制剂(ICPi)已成为肿瘤免疫治疗中强

有力的工具,区别于传统的肿瘤药物治疗,ICPi 通过抑制免疫检查点,增强 T 细胞的增殖、活化,达到抗击肿瘤的作用。目前已广泛应用于临床的 ICPi

主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 抑制剂和程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 抑制剂。

2018 年 10 月 1 日, 詹姆斯·艾莉森和本庶佑关于 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 的研究揭开了应用 ICPi 进行肿瘤免疫治疗的帷幕。他们因在肿瘤免疫治疗领域的杰出贡献而获得了 2018 年诺贝尔生理学或医学奖。其中 CTLA-4 抑制剂主要有 ipilimumab 和 tremelimumab, PD-1 抑制剂包括 pembrolizumab 和 nivolumab, 而 PD-L1 抑制剂包括 atezolizumab、avelumab 和 durvalumab。

虽然这些 ICPi 显著延长了某些晚期恶性肿瘤患者的生存期, 甚至能使黑色素瘤脑转移的患者生存期翻倍<sup>[1]</sup>, 但是 ICPi 可能导致免疫耐受性不平衡及免疫检查效应减弱, 直接后果便是引起一系列免疫相关的不良事件。主要累及的器官有皮肤、结肠、肝脏、肺和内分泌器官。其中, 内分泌系统不良反应主要包括甲状腺功能紊乱、自身免疫性糖尿病、垂体炎及原发性肾上腺功能不全等。本文就 ICPi 治疗相关性内分泌系统不良反应作一综述。

### 1 原发性甲状腺功能紊乱

甲状腺功能紊乱是 ICPi 治疗中最常见的内分泌相关疾病之一, 也是 ICPi 联合治疗中发生率最高的不良反应<sup>[2]</sup>。ICPi 相关的甲状腺功能紊乱包括甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲状腺功能减退症(甲减)和(或)甲状腺炎, 因为它可能表现为显性或亚临床甲减或甲状腺毒症。在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中发生率可达 1.8%~9.0%, 而在 CTLA-4 抑制剂治疗的患者中则为 0~4%<sup>[3]</sup>。中南大学湘雅三医院内分泌科也报道了国内首例 nivolumab 致甲减<sup>[4]</sup>。两类药物所致的原发性甲状腺功能紊乱的出现时间相似, 通常在接受治疗后 5 个月至 3 年。大多数出现原发性甲减的患者早期会有心悸、乏力、易怒、食欲亢进等甲状腺毒症的表现。同时伴有血清促甲状腺激素(TSH)水平降低, FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 水平升高, TSH 受体抗体及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)可呈现阳性。这些患者的甲状腺毒症持续 4 周后通常可自行缓解, 随后患者会有嗜睡、厌食、便秘等症状, 甲状腺功能检查提示患者存在甲减<sup>[5]</sup>。还有些患者在出现甲减前没有甲状腺毒症, 仅表现为乏力、体重增加等。甲状腺功能检查显示甲减, 同时伴有甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及 TPOAb 阳性。这些患者存在甲亢; 但因仅出现实验室指标异常, 表现为亚临床甲亢, 所以常被忽略。

Lee 等<sup>[6]</sup>回顾性研究了单个机构的 45 例 ICPi 相关甲状腺功能障碍患者, 重点研究了 ICPi 相关甲

状腺功能紊乱的自然病程。这些患者接受抗 PD-1 单药治疗(nivolumab 或 pembrolizumab) 或 ipilimumab 与 nivolumab 联合治疗, 78% (35/45) 以甲亢为首发症状, 其余 22% (10/45) 以甲减为首发症状。在 35 例甲状腺毒症患者中, 80% (28/35) 随后发展为甲减。对于甲状腺毒症患者, ipilimumab 与 nivolumab 联合治疗组的中位发病时间为 21 d (7~64 d), 而抗 PD-1 单药治疗组的中位发病时间为 47 d (14~447 d)。甲减患者中位发病时间较甲亢患者长: ipilimumab 与 nivolumab 联合治疗组为 63 d (24~141 d), 抗 PD-1 单药治疗组为 70 d (27~475 d)。有 4 项研究调查了从 ICPi 相关甲状腺毒症发病到甲状腺毒症消退或发展为甲减的时间; 均发现这一过程的中位时间约为 4~7 周<sup>[6-9]</sup>。甲状腺毒症发病时间短, 甲减时间长, 并由甲状腺毒症转化为甲减, 支持破坏性甲状腺炎作为 ICPi 相关甲状腺功能紊乱的潜在过程。

如上所述, 绝大多数 ICPi 相关的甲状腺毒症是暂时性的, 很可能是由破坏性甲状腺炎引起的, 导致预先形成的甲状腺激素释放。ICPi 相关的 Graves 病持续刺激内源性甲状腺激素的产生, 这非常罕见, 但已有 2 例相关病例报道<sup>[10-11]</sup>。

对于出现 ICPi 治疗相关的原发性甲状腺功能紊乱的原因, 目前尚无明确结论。Delivanis 等<sup>[12]</sup>发现在这些患者外周血中 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> 单核细胞和 CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> 自然杀伤细胞增多, 单核细胞表面 HLA-DR 表达显著增加。Delivanis 等还对 3 组患者(健康志愿者、自身免疫性甲状腺炎患者和 pembrolizumab 诱导甲状腺炎患者)外周血 T 细胞上 PD-1 进行流式细胞术分析, 结果发现, pembrolizumab 诱导甲状腺炎患者 T 细胞表面未检测到 PD-1; 而健康志愿者和自身免疫性甲状腺炎患者 T 细胞上的 PD-1 表达相似。表明 pembrolizumab 诱导的甲状腺炎中免疫介导的甲状腺功能紊乱可能不同于自身免疫性甲状腺炎。Torimoto 等<sup>[13]</sup>对 1 例 nivolumab 相关甲减患者的外周血淋巴细胞进行流式细胞术分析。对基线和 nivolumab 治疗后 2 周的血样分析显示, 辅助性滤泡 T 细胞(Tfh 细胞)的比例显著增加, 从基线时的 0.9% 增加到治疗后 2 周的 3.1%, 治疗后 4 个月下降到 1.2%。基线时, 患者甲状腺功能正常, 但 TPOAb 和 TgAb 呈阳性。Nivolumab 治疗后, 两种抗体的效价均升高, 并出现明显的甲减, 需要长期接受左甲状腺素治疗, 同时有新的超声证据提示甲状腺萎缩。Tfh 细胞表达 PD-1, 参与 B 细胞的成熟、活化和抗体的产生。Torimoto 等推测抗 PD-1 治疗导致 Tfh 细胞中 PD-1/PD-L1 信号被抑制, 可能促进了 Tfh 细

胞的增殖和甲减的发生。在处理上,对于有甲状腺毒症的患者, $\beta$  肾上腺素能受体阻滞剂可以帮助缓解甲状腺毒症阶段的肾上腺素能症状及其他一些甲亢症状。对于甲减患者,需要及时行左甲状腺素片替代治疗。综合文献报道结果及专家共识,建议患者每 4~6 周检测甲状腺功能。研究者还发现在治疗初期部分患者会出现甲状腺超声检查的异常,主要表现为不同程度的甲状腺肿大<sup>[14]</sup>。当这些患者再次或多次行 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后,均出现了不同程度的甲状腺功能异常。因此对于 ICPi 使用者,甲状腺超声检查也可以作为一项常规筛查项目。

## 2 自身免疫性糖尿病

2015 年 Martin-Liberal 等<sup>[15]</sup>首次报道了 1 例来自英国的 54 岁女性黑色素瘤患者在使用 PD-1 抑制剂后出现了自身免疫性糖尿病。此后关于使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后引起自身免疫性糖尿病的报道不断涌现<sup>[6-11]</sup>。本课题组也在今年发现、诊断了中国首例抗 PD-1 治疗后诱发糖尿病的病例(已接收)。ICPi 相关的糖尿病在抗 CTLA-4 单药治疗中非常罕见;目前仅有 2 例相关报道<sup>[16-17]</sup>。由于目前抗 CTLA-4 治疗相关性糖尿病的报道例数较少,与抗 PD-1/PD-L1 治疗相关性糖尿病之间的差异仍不清楚。

ICPi 相关自身免疫性糖尿病具有以下几个重要特征:(1)血糖升高迅速。(2)内源性胰岛素缺乏进展迅速。(3)如果不及时发现并应用胰岛素治疗,糖尿病酮症酸中毒(DKA)风险较高。自身免疫性糖尿病的发生时间常在用药后 1 周至数月不等,首发症状大多为恶心、呕吐,常被误诊为药物相关的胃肠道反应,但它实际是 DKA 临床表现的一部分。这些患者以 DKA 起病,C 肽水平普遍较低,部分患者的糖尿病自身抗体呈阳性,有些患者还具有与 1 型糖尿病发病相关的 HLA 分型。ICPi 相关自身免疫性糖尿病与暴发性 1 型糖尿病(FT1DM)有许多相似的临床特征,但 FT1DM 与 ICPi 相关自身免疫性糖尿病是否具有共同的病理生理机制尚待确定。值得注意的是,一些在 FT1DM 中相对常见的现象在 ICPi 相关自身免疫性糖尿病中似乎并不常见。例如,FT1DM 胰岛自身抗体通常检测不到,但在 50% ICPi 相关自身免疫性糖尿病患者中阳性。此外,在 98% 的 FT1DM 中可观察到血清胰酶水平升高,但在 ICPi 相关自身免疫性糖尿病中并未发现<sup>[18]</sup>。

PD-1/PD-L1 抑制剂相关的自身免疫性糖尿病的确切机制尚不清楚,目前普遍认为,它与药物使用后 PD-1/PD-L1 介导的免疫调节负性信号受抑制,进而引起自身反应性淋巴细胞的攻击有关。研究者上调非肥胖糖尿病(NOD)小鼠  $\beta$  细胞中 PD-L1 表达

后,小鼠胰岛炎症明显减轻,其自身免疫性糖尿病的发生率较对照组显著下降。而将 PD-L1 转基因小鼠的胰腺淋巴细胞导入非转基因 NOD 小鼠体内,同样可有效延缓其糖尿病的发生<sup>[19-20]</sup>。在对 NOD 小鼠的进一步实验发现,与过表达 PD-L1 分子相反,注入 PD-1 或 PD-L1 抑制剂会使 NOD 小鼠糖尿病发生风险增加。这些小鼠在注射单克隆抗体后,其 PD-1/PD-L1 信号被抑制,小鼠出现明显的胰岛炎症且胰岛组织中浸润性 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量显著增加<sup>[21]</sup>。研究者发现,因 PD-1/PD-L1 信号被抑制所引起的自身免疫性糖尿病主要由 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 的 T 细胞参与,在疾病发生的早期阶段自身反应性 T 细胞在胰腺淋巴结增殖,之后 T 细胞浸润胰腺组织造成胰岛细胞破坏<sup>[22]</sup>。近期研究证据显示,抑制 PD-1/PD-L1 信号会引起 CD4<sup>+</sup> Th1 细胞增殖,它可以使 CD8<sup>+</sup> T 细胞在胰腺组织中聚集,从而引起胰岛细胞破坏,导致自身免疫性糖尿病的发生。

对于 PD-1/PD-L1 抑制剂相关自身免疫性糖尿病,关键在于及早明确诊断,因此所有患者在使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗前及治疗中都应常规监测血糖、糖化血红蛋白及 C 肽水平。对于出现恶心、呕吐等胃肠道症状的患者,应完善血糖检测、尿常规以及血气分析来排除 DKA 的可能。患者一经诊断为 DKA,应及时纠正,规律应用胰岛素维持患者血糖稳定。由于使用 PD-1/PD-L1 抑制剂引起自身免疫性糖尿病的患者,其胰岛  $\beta$  细胞破坏具有明显的组织特异性,其特异性破坏一旦完成,自身免疫反应就会自行终止,因此通常不需要使用激素来抑制自身免疫反应。所有患者在血糖控制平稳后均需持续随访,以明确在 PD-1/PD-L1 抑制剂停用后,其胰岛功能是否恢复,血糖水平是否正常,是否仍需胰岛素维持治疗。

## 3 垂体炎

对 38 项 ICPi 治疗相关研究的荟萃分析显示,在 7 551 例患者中有 85 例垂体炎,其中 ipilimumab 与 nivolumab 联合治疗垂体炎的发生率最高(6.4%),而抗 CTLA-4 治疗的发生率为 3.2%,抗 PD-1 治疗的发生率为 0.4%,抗 PD-L1 治疗发生率 <0.1%<sup>[23]</sup>。据报道 ICPi 相关的垂体炎在男性中发病率更高。Caturegli 等<sup>[24]</sup>回顾了 128 例抗 CTLA-4 治疗引起的垂体炎,发现男女比例接近 4:1。这与淋巴细胞性垂体炎不同,后者在女性中更为常见。男性在 ICPi 相关垂体炎中的优势可能因 ICPi 治疗(尤其是 ipilimumab)经常被用于黑色素瘤,而黑色素瘤在男性中发病率高于女性;然而,即使考虑到这一点,ICPi 相关性垂体炎发生率在男性中也更高<sup>[25-26]</sup>。

在发生时间上,使用CTLA-4抑制剂患者通常在治疗后4~16周出现垂体炎,而使用PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者最长可在治疗后11个月发生垂体炎。除了发生率和发生时间,二者在出现垂体炎时的临床表现也有许多不同。使用CTLA-4抑制剂的患者发生垂体炎时最常出现的是促肾上腺皮质激素( ACTH)和TSH分泌不足,这些患者会出现继发性肾上腺皮质功能不全或继发性甲减。除此之外,部分患者还会有抗利尿激素、性激素、生长激素及催乳素的分泌缺陷,他们因不同种类激素的缺乏表现出不同的临床症状。而在使用PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者中常出现以特异性ACTH缺乏为表现的垂体炎<sup>[27-28]</sup>。这些患者表现为低钠血症、低血糖或低血压,或是仅有乏力、食欲不振等非特异性表现。实验室检查显示血清ACTH及皮质醇水平降低,但其他与垂体功能相关的激素如促黄体生成素、卵泡刺激素、TSH等均未见异常。促肾上腺皮质激素释放激素兴奋试验结果常为无反应型或低反应型,且头颅磁共振的检查结果也与CTLA-4所致的垂体炎不同,无明显的垂体增大表现。

ICPi相关垂体炎的确切发病机制尚不清楚。体外研究和小鼠模型研究显示,在ipilimumab相关垂体炎中,激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用和补体通路可能发挥作用<sup>[29-30]</sup>。进一步的研究表明,CTLA-4在小鼠和人类垂体腺中均有表达,主要在垂体分泌TSH的细胞和分泌催乳素的细胞中表达。在小鼠体内注射抗CTLA-4抗体会导致Ⅱ型超敏反应,引起经典的补体通路激活。垂体细胞表达的异位CTLA-4蛋白与CTLA-4抑制剂相互作用,引起Ⅱ型超敏反应,可能是引起垂体细胞破坏,导致CTLA-4相关垂体炎的原因<sup>[31]</sup>。但Ⅱ型超敏反应可能只是介导抗CTLA-4诱导的垂体炎的多种病理生理机制之一。而对PD-1/PD-L1抑制剂所致的垂体炎进行研究时却未得到相似的结果,提示二者在垂体炎发生机制上可能存在差异。未来需要更多的研究来明确不同ICPi所致垂体炎发生的确切机制。

ICPi所致的垂体炎可能伴有继发性肾上腺皮质功能不全,若发生肾上腺皮质危象,患者可能会出现生命危险。因此,在处理垂体炎患者时,一经确诊应立即予激素替代治疗。很少有患者从ICPi相关的中枢性肾上腺功能不全中恢复<sup>[26,32-33]</sup>。有22/22例(154例)、13/13例(163例)和10/10例(196例)患者在随访中持续存在肾上腺功能不全。而许多ICPi相关的中枢性甲减患者能够恢复正常。研究随访中22例中枢性甲减患者中有14例恢复了正常,恢复的中位时间为10.5周(1~44周)<sup>[25]</sup>。中枢性性腺

功能减退症患者同样有较多能够恢复正常。在15周时(2~92周)15例患者中有7例恢复了腺体功能<sup>[25]</sup>。另两项研究中分别有83%(10/12)和33%(3/9)的患者得到了缓解<sup>[34-35]</sup>。值得注意的是,报道中垂体激素恢复率的变化也可能受随访时间长短或不同检测激素停用方法的影响。对于接受ICPi治疗的患者,应该定期评估其ACTH及皮质醇水平,在患者出现乏力、纳差等非特异性不良反应时应考虑垂体炎的可能。

除了上述与典型内分泌腺体相关的免疫毒性不良反应外,还有一些特殊的个案报道显示ICPi也会使其他内分泌腺体受累,产生相应的不良反应。原发性肾上腺皮质功能不全的发生率在0.8%~2.0%,但联合使用ICPi可使发生率升高至5.2%~7.9%。原发性肾上腺皮质功能不全的临床表现没有特异性,且与继发性肾上腺皮质功能不全难以鉴别,因此建议接受ICPi治疗的患者定期监测垂体功能,一旦诊断为原发性肾上腺皮质功能不全,不仅需要接受糖皮质激素替代治疗,还需要接受盐皮质激素治疗<sup>[36]</sup>。其他还包括多毛症,或仅表现为血清激素水平如睾酮、雌二醇及催乳素分泌异常而不出现临床症状<sup>[37]</sup>。最近华山医院报道了在应用PD-1抑制剂后同时出现甲减及垂体炎的病例<sup>[38]</sup>。说明内分泌系统的免疫相关不良事件并不局限于某单一腺体,可能同时累及多个腺体,因此在评估内分泌腺体免疫相关的不良事件时必须全面细致,在发现某种不良反应后不可忽视对其他腺体的筛查。

2018年,美国临床肿瘤协会(ASCO)和美国国家综合癌症网络(NCCN)联合发布了《ICPi治疗相关不良事件管理指南》(以下称指南)<sup>[39]</sup>。系统的介绍了ICPi治疗相关性内分泌系统不良反应的管理及治疗。在患者接受肿瘤免疫治疗前,完善各内分泌腺体功能检查,全面评估患者内分泌系统不良事件发生的风险;在治疗过程中,应密切观察患者的临床症状,定期监测甲状腺功能、垂体功能、肾上腺功能及血糖水平,及时发现内分泌系统不良事件,根据指南要求决定是否开始激素替代治疗,并根据不良事件严重程度决定患者是否继续行肿瘤免疫治疗。

2018年被称作“肿瘤免疫治疗的中国元年”,今年两大类PD-1药物opdivo(nivolumab)和keytruda(pembrolizumab)先后在我国批准上市,包括信达、君实、恒瑞、百济神州等国内公司自主研发的多种PD-1抑制剂也都已进入临床试验或提交上市申请。这意味着未来在我国将会有越来越多的患者有机会接受ICPi治疗。作为临床医生,要充分了解肿瘤免疫治疗相关的内分泌系统不良事件。

## 参 考 文 献

- [1] Iorgulescu JB, Harary M, Zogg CK, et al. Improved risk-adjusted survival for melanoma brain metastases in the era of checkpoint blockade immunotherapies: results from a National Cohort [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6 (9) : 1039-1045. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0067.
- [2] Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (10) : 1243-1251. DOI: 10.1089/thy.2018.0116.
- [3] Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28 (4) : 278-287. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000293.
- [4] 林常松, 郭梓, 莫朝晖. Nivolumab 致甲状腺功能减退症 1 例 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2019, 44 (2) : 222-224. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.02.016.
- [5] 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. DOI: 10.1210/jc.2014-4560.
- [6] Lee H, Hodi FS, 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. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0208.
- [7] Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (7) : 894-901. DOI: 10.1089/thy.2016.0562.
- [8] 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.
- [9] 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/jc.2017-00448.
- [10] Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, et al. Treatment of ipilimumab induced Graves' disease in a patient with metastatic melanoma [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2016, 2016 : 2087525. DOI: 10.1155/2016/2087525.
- [11] Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al. Tremelimumab-induced graves hyperthyroidism [J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6 (3) : 167-170. DOI: 10.1159/000464285.
- [12] 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/jc.2017-00448.
- [13] Torimoto K, Okada Y, Nakayamada S, et al. Anti-PD-1 antibody therapy induces Hashimoto's disease with an increase in peripheral blood follicular helper T cells [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (10) : 1335-1336. DOI: 10.1089/thy.2017.0062.
- [14] Narita T, Oiso N, Taketomo Y, et al. Serological aggravation of autoimmune thyroid disease in two cases receiving nivolumab [J]. *J Dermatol*, 2016, 43 (2) : 210-214. DOI: 10.1111/1346-8138.13028.
- [15] Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64 (6) : 765-767. DOI: 10.1007/s00262-015-1689-1.
- [16] Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76 (5) : 997-1004. DOI: 10.1007/s00280-015-2873-x.
- [17] Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, et al. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2017, 27 (5) : 524-525. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000384.
- [18] Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the committee of the Japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012) [J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3 (6) : 536-539. DOI: 10.1111/jdi.12024.
- [19] Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways [J]. *Immunol Rev*, 2008, 224 : 166-182. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x.
- [20] Wang CJ, Chou FC, Chu CH, et al. Protective role of programmed death 1 ligand 1 (PD-L1) in nonobese diabetic mice: the paradox in transgenic models [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (7) : 1861-1869. DOI: 10.2337/db07-1260.
- [21] Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice [J]. *J Exp Med*, 2003, 198 (1) : 63-69. DOI: 10.1084/jem.20022125.
- [22] Nagata M, Santamaria P, Kawamura T, et al. Evidence for the role of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells in the destruction of pancreatic beta-cells in nonobese diabetic mice [J]. *J Immunol*, 1994, 152 (4) : 2042-2050.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Ishikawa M, Oashi K. Case of hypophysitis caused by nivolumab [J]. *J Dermatol*, 2017, 44 (1) : 109-110. DOI: 10.1111/1346-8138.13437.
- [28] Kitajima K, Ashida K, Wada N, et al. Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47 (5) : 463-466. DOI: 10.1093/jcco/hyx018.
- [29] 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- $\alpha$  production [J]. *J Transl Med*, 2013, 11 : 108. DOI: 10.1186/1479-5876-11-108.

- velopment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2013, 59(5):1065-1072. DOI:10.1016/j.jhep.2013.06.004.
- [15] Gao M, Yan H, Yin RH, et al. Hepassocin is required for hepatic outgrowth during zebrafish hepatogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(3):466-471. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.05.121.
- [16] Cao MM, Xu WX, Li CY, et al. Hepassocin regulates cell proliferation of the human hepatic cells L02 and hepatocarcinoma cells through different mechanisms [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(10):2882-2890. DOI:10.1002/jcb.23202.
- [17] Li CY, Cao CZ, Xu WX, et al. Recombinant human hepassocin stimulates proliferation of hepatocytes *in vivo* and improves survival in rats with fulminant hepatic failure [J]. Gut, 2010, 59(6):817-826. DOI:10.1136/gut.2008.171124.
- [18] Gao M, Zhan YQ, Yu M, et al. Hepassocin activates the EGFR/ERK cascade and induces proliferation of L02 cells through the Src-dependent pathway [J]. Cell Signal, 2014, 26(10):2161-2166. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.04.013.
- [19] Demchev V, Malana G, Vangala D, et al. Targeted deletion of fibrinogen like protein 1 reveals a novel role in energy substrate utilization [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e58084. DOI:10.1371/journal.pone.0058084.
- [20] Nayeb-Hashemi H, Desai A, Demchev V, et al. Targeted disruption of fibrinogen like protein-1 accelerates hepatocellular carcinoma development [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(2):167-173. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.07.078.
- [21] Zou Z, Cai Y, Chen Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury and regulate the expression of fibrinogen-like-protein 1 and signal transducer and activator of transcription 3 [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2):2089-2097. DOI:10.3892/mmr.2015.3660.
- [22] Rijken DC, Dirks SP, Luider TM, et al. Hepatocyte-derived fibrinogen-related protein-1 is associated with the fibrin matrix of a plasma clot [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350(1):191-194. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.09.018.
- [23] Liu Z, Ukomadu C. Fibrinogen-like protein 1, a hepatocyte derived protein is an acute phase reactant [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 365(4):729-734. DOI:10.1016/j.bbrc.2007.11.069.
- [24] Fu S, Fan J, Blanco J, et al. Polysome profiling in liver identifies dynamic regulation of endoplasmic reticulum translatome by obesity and fasting [J]. PLoS Genet, 2012, 8(8):e1002902. DOI:10.1371/journal.pgen.1002902.
- [25] Abdelmoemen G, Khodeir SA, Zaki AN, et al. Overexpression of hepassocin in diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease may facilitate increased hepatic lipid accumulation [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(2):185-188. DOI:10.2174/1871530318666180716100543.
- [26] Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, et al. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2003, 38(1):244-251. DOI:10.1053/jhep.2003.50290.
- [27] Wu HT, Ou HY, Hung HC, et al. A novel hepatokine, HFREPI, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2016, 59(8):1732-1742. DOI:10.1007/s00125-016-3991-7.

(收稿日期:2019-02-17)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 331 页)

- [30] Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells *ex vivo* by nonclassical monocytes in melanoma patients [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(19):6140-6145. DOI:10.1073/pnas.1417320112.
- [31] Quirk SK, Shure AK, Agrawal DK. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody-therapy in metastatic melanoma [J]. Transl Res, 2015, 166(5):412-424. DOI:10.1016/j.trsl.2015.06.005.
- [32] Ryder M, Callahan M, Postow MA, 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. DOI:10.1530/ERC-13-0499.
- [33] Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(22 Pt 1):6681-6688. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0187.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Onesti CE, Barnabei A, Marchetti P, et al. Early onset of endocrine alterations during PD-1 blockade in advanced NSCLC patients [J]. Ann Oncol, 2017, 28:ii28-ii51.
- [38] Zeng MF, Chen LL, Ye HY, et al. Primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency induced by nivolumab therapy: case report and review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44):e8426. DOI:10.1097/MD.00000000000008426.
- [39] 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.

(收稿日期:2018-12-28)

(本文编辑:饶颖)