

1例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的病例分析

谭飞龙¹, 夏洪颖¹, 王重娟¹, 丁莉¹, 游丽娜¹, 周丽¹, 金剑²

1. 昆明医科大学附属延安医院药学部 (昆明 650051)
2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科 (上海 200011)

【摘要】 1例56岁女性右肺腺癌患者,在帕博利珠单抗联合化疗治疗4个周期后发生2级甲状腺功能减退,考虑为帕博利珠单抗所致。经与临床充分评估,临床药师建议继续免疫治疗,同时补充左甲状腺素,对患者进行用药教育并根据甲状腺功能调整用药剂量,3个月后患者甲状腺功能恢复正常。本文通过对帕博利珠单抗相关不良反应的文献进行复习,进一步分析帕博利珠单抗所致甲状腺功能减退症的发生机制、危险因素、临床特点及治疗预后,提高帕博利珠单抗临床应用的安全性。

【关键词】 帕博利珠单抗;免疫检查点抑制药;甲状腺功能减退;药品不良反应

Case report and literature analysis of hypothyroidism induced by pembrolizumab

Fei-Long TAN¹, Hong-Ying XIA¹, Zhong-Juan WANG¹, Li DING¹, Li-Na YOU¹, Li ZHOU¹, Jian JIN²

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650051, China

2. Department of Pharmacy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Li ZHOU, Email: zhoulili1007@126.com; Jian JIN, Email: ausword@126.com

【Abstract】 A 56-year-old woman with adenocarcinoma of the right lung developed grade 2 hypothyroidism after four cycles of pembrolizumab plus chemotherapy, which was considered to be caused by pembrolizumab. After full clinical evaluation, the immune checkpoint inhibitors was not discontinued, and thyroid hormone was supplemented, patients were educated on medication, the drug dose was adjusted according to the thyroid function, and the thyroid function of the patient returned to normal after three months. In order to improve the safety of the clinical application of pembrolizumab, the mechanism, clinical characteristics, risk factors and prognosis of hypothyroidism induced by pembrolizumab were further analyzed by reviewing the literature of the adverse reactions related to it.

【Keywords】 Pembrolizumab; Immune checkpoint inhibitors; Hypothyroidism; Adverse drug reaction

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302014

基金项目: 昆明市卫生科技人才培养“千工程”项目 [2021-SW(后备)-08]

通信作者: 周丽, 硕士, 主管药师, Email: zhoulili1007@126.com

金剑, 硕士, 副主任药师, Email: ausword@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

近十年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已成为继化疗及靶向治疗后晚期恶性肿瘤新的治疗方法。帕博利珠单抗属于程序性死亡因子-1(programmed death 1, PD-1)抑制剂,是一种人源化IgG-4抗体,通过阻断PD-1/程序性死亡受体配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)通路,提高免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用^[1]。2019年3月,我国批准联合培美曲塞和铂类化疗用于无表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶(epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, EGFR/ALK)突变的转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗^[2]。随着该药在临床广泛应用,由此产生的免疫相关不良反应(immune related adverse events, irAEs)备受关注,irAEs几乎可影响所有的组织器官,主要包括皮肤、消化道、内分泌腺体、肝脏和肺等重要器官^[3]。甲状腺功能异常是PD-1抑制剂治疗中最常见的irAEs之一,常发生在用药的数周到数月内,但大多数临床症状早期无特异性,若不能及时识别干预,可影响患者的生活质量,甚至会导致死亡^[4]。本文报道1例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退(以下简称“甲减”)的案例,探讨免疫相关的甲减的发生机制、危险因素、临床特点及治疗预后,旨在为临床合理用药提供参考。

1 临床资料

患者,女性,56岁,身高157 cm,体重68 kg,体表面积1.68 m²,体重指数27.59 kg·m⁻²;2020年6月1日临床诊断为右肺腺癌(T4N2M1 IV期),于2020年6~11月给予注射用培美曲塞二钠0.8 g(d1)+卡铂注射液400 mg(d1)完成7个周期化疗,21 d为1个治疗周期,化疗期间未出现特殊不适,评估疗效达到部分缓解(PR)。期间多次监测甲状腺功能,除抗甲状腺过氧化物酶(TPOAb)高于正常值外,其余均正常(表1)。2021年2月因重症肺炎住院,未行抗肿瘤治疗。2021年3月25日、2021年4月19日、2021年5月12日予帕博利珠单抗注射液200 mg(d1)免疫治疗+注射用培美曲塞二钠0.8 g(d1)、卡铂注射液400 mg(d1)全身化疗,21 d为1个治疗周期,治疗期间未出现明显不适,甲状腺激素指标正常(表1)。4个周期免疫联合化疗后疗效评价为PR。

2021年6月1日入院拟行第四周期免疫联合化疗,治疗前甲状腺功能示,游离甲状腺素(FT₄)轻微降低,促甲状腺激素(TSH)升高(表1),内分泌科会诊建议暂不处理,按原方案抗肿瘤治疗,定期复查甲状腺功能。患者为进一步检查及行抗肿瘤治疗于2021年6月21日收入呼吸科。患者既往有高血压、糖尿病慢性病史,血压血糖控制可。患有桥本甲状腺炎1年,鉴于甲状腺激素指标正常未予治疗。有胆囊切除和子宫肌瘤手术史。否认食物药物过敏史。无吸烟饮酒史。入院体检:T 36.0℃,HR 92次/min,R 20次/min,BP 103/84 mmHg;神志清楚,查体合作,双肺叩诊清音,呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。患者入院后主诉偶有咳嗽、咳痰,平日有乏力感和畏寒。查甲状腺功能指标:游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 3.283 pmol·L⁻¹, FT₄ 4.77 pmol·L⁻¹, TSH 82.52 μIU·mL⁻¹,抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb) 88.570 IU·mL⁻¹, TPOAb > 400 IU·mL⁻¹,提示甲减。甲状腺彩超示:甲状腺肿大,实质弥漫性病变,符合桥本甲状腺炎超声表现;甲状腺右侧叶实性结节(TI-RADS 3类),桥本结节可能。经充分评估,临床药师考虑患者甲减可能为帕博利珠单抗所致,irAEs评估为2级。建议维持原抗肿瘤方案,医师采纳。于2021年6月24日行第五周期治疗,帕博利珠单抗维持原剂量,同时给予左甲状腺素片25 μg, po, qd对症治疗,1周后加量至50 μg·d⁻¹,再服1周后加量至75 μg·d⁻¹,定期复查甲状腺功能。患者自述服用左甲状腺素钠片后乏力感和畏寒有所缓解。后多次复查甲状腺功能,逐渐恢复至正常范围(表1)。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价及分级

本例患者在使用帕博利珠单抗12周后出现甲减,用药与不良反应的发生具有明显的时间相关性;帕博利珠单抗注射液说明书中标有甲减不良反应,在关于帕博利珠单抗药品不良反应信号挖掘和评价中,显示其治疗过程中可导致内分泌系统不良反应,包括甲减、肾上腺功能不全、甲状腺功能亢进症、垂体炎等^[5],故甲减属于该药物已知的不良反应类型;患者既往虽有桥本甲状腺炎病史1年,但其在治疗过程中多次检测甲状腺功能除TPOAb高于正常值外,其余

表1 患者甲状腺功能指标变化情况
Table 1. Changes of thyroid function indicators in patients

时间	T ₃ (ng·mL ⁻¹)	T ₄ (ng·mL ⁻¹)	FT ₃ (pmol·L ⁻¹)	FT ₄ (pmol·L ⁻¹)	TSH (μIU·mL ⁻¹)	TPOAb (IU·mL ⁻¹)
2020-06-10	1.60	76.17	4.175	14.40	4.11	>400 ↑
2020-10-19	1.19	74.29	4.697	16.66	2.79	>400 ↑
2021-03-23	2.07	70.38	4.613	15.51	3.38	>400 ↑
2021-04-16	1.88	99.55	5.217	14.72	2.11	>400 ↑
2021-05-10	1.28	86.09	5.428	17.04	3.43	>400 ↑
2021-06-01	1.25	50.40	3.785	9.98 ↓	43.30 ↑	>400 ↑
2021-06-21	1.10	18.89 ↓	3.283 ↓	4.77 ↓	82.52 ↑	>400 ↑
2021-07-14	1.46	78.90	4.474	12.45	56.84 ↑	>400 ↑
2021-08-05	1.44	89.17	4.784	15.92	19.73 ↑	192.703 ↑
2021-08-31	1.30	79.44	5.003	15.89	11.13 ↑	>400 ↑
2021-09-22	1.67	81.93	4.368	15.71	14.19 ↑	>400 ↑
2021-10-13	1.44	91.33	4.158	18.14	1.14	>400 ↑
2022-01-28	1.16	57.23	3.911	14.68	3.87	>400 ↑
2022-06-15	1.47	62.81	3.751	12.20	3.87	201.88 ↑
参考值范围	0.7~2.2	42~135	3.5~7.0	10~22	0.27~4.2	0~50

注: T₃: 三碘甲状腺原氨酸; T₄: 甲状腺素; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 抗甲状腺过氧化物酶

均正常, 可排除桥本甲状腺炎引起甲减的可能。治疗期间同时使用的注射用培美曲塞二钠和卡铂注射液药品说明书中均未提到可导致甲状腺功能异常, 也可排除其他药物因素的影响。根据国家药品不良反应监测中心的关联性评价标准^[6], 可判断本例不良反应“可能”由帕博利珠单抗导致。依据相关共识建议^[7]中 ICI 所致甲减的分级, 该患者不良反应分级为 2 级, 需要行甲状腺激素替代疗法。

2.2 帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的可能机制

PD-1 抑制剂诱发甲减的发生机制尚不明确。有学者认为可能与甲状腺自身抗体有关。近来研究显示 TGA b、TPOAb 可能在 ICI 相关甲状腺功能紊乱中发挥重要作用, 可以作为预测因素^[8]。与缺乏这些抗体的患者相比, 预先存在抗甲状腺抗体的患者发生甲状腺功能紊乱风险更高^[9]。一项前瞻性队列研究证实, 甲状腺自身抗体阳性患者在使用 PD-1 抑制剂后更容易诱发甲状腺功能紊乱 [OR=9.96, 95%CI (1.94, 51.1), P=0.006]^[10]。Okada 等^[11]的研究也发现, 209 例患者中有 19 例 (9.1%) 出现甲状腺功能异常 (破坏性甲状腺炎或甲减), 抗甲状腺抗体阳性比阴性患者的甲状腺功能异常的累积发生率显著升高 [34.1% (15/44)

vs. 2.4% (4/165), P < 0.001]。提示对于已存在抗体阳性的患者, 在使用 PD-1 抑制剂治疗期间, 应密切监测甲状腺功能。然而有些学者却提出相反的观点, 认为与甲状腺自身抗体并无相关性, 推测可能与其他的自身抗体有关^[12]。

也有研究证明可能与其直接作用于甲状腺细胞有关。因为正常的甲状腺细胞表面可表达 PD-L1 和程序性死亡受体配体 2 (programmed death ligand 1, PD-L2), 识别并结合 T 淋巴细胞表面的 PD-1 信号, 保护正常的甲状腺组织不受自身免疫反应影响, 而 PD-1 抑制剂则阻断其作用, 使自身反应性 T 细胞浸润甲状腺, 导致炎症引发功能紊乱^[13]。除此之外, 还有学者认为 PD-1 抑制剂通过作用于垂体间接影响甲减^[14]。

2.3 帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的危险因素

ICI 相关甲状腺损伤发生的危险因素主要有性别、年龄、体重指数、基础甲状腺慢性炎症、ICI 种类、TSH 水平、黑色素瘤患者、免疫联合治疗以及肿瘤免疫微环境状态^[15-17]。一项共纳入 1 246 例患者, 中位随访时间为 11.3 个月的回顾性队列研究分析结果显示, 共有 518 例 (42%) 患者出现甲状腺 irAEs, 与之关系最密切的因素为女性、较小的年龄以及免疫联合治疗^[18]。在另

一项多中心回顾性观察性研究中,与非超重患者相比,超重/肥胖患者更有可能发生任何等级的甲状腺不良事件^[19]。甲状腺毒性还与使用的ICI种类相关,与细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂药物相比,使用PD-1/PD-L1抑制药治疗者更易发生甲状腺损伤。Imblum等^[20]认为,当患者存在慢性甲状腺炎症基础病,特别是桥本甲状腺炎,会使滤泡上皮细胞的PD-L1高表达,在使用帕博利珠单抗时更易发生甲状腺破坏。本例患者为女性,58岁,体重指数 $27.59\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$,罹患桥本甲状腺炎,行免疫联合治疗,这些均是发生甲减的危险因素,有必要在开始ICI治疗前对患者进行风险评估预测,减少不良反应的发生。

2.4 帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的临床特点

甲状腺功能异常为ICI最常见的内分泌性irAEs,发生率为5%~10%,尤其在PD-1/PD-L1抑制药中更为常见^[6,21-23],Zhai等^[24]在美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中收集到ICI治疗后的内分泌不良事件的6260条记录,其中甲减相关不良事件885条(14.14%),占比最高。甲减早期表现较为隐匿,可能仅有实验室检查指标异常,而没有症状或症状缺乏特异性,如乏力、畏寒、便秘、皮肤干燥粗糙和体重增加等^[25]。重度甲减较为少见但病死率高,临床可表现为颜面部肿胀、意识不清、心率减慢、低体温等黏液水肿性昏迷的症状^[26]。Gummalla等^[27]报道1例罕见的帕博利珠单抗致黏液水肿性昏迷案例,虽积极给予激素、左甲状腺素等对症治疗,但仍未能挽救患者生命。ICI诱发的甲状腺功能异常通常出现在首次治疗后6~24周,时间跨度较大,病情缓慢^[4,22],因此有学者建议在ICI治疗前和开始治疗的前5个周期的每次用药前均应监测甲状腺功能指标,此后每3个月复查,每次评估病情需要关注甲状腺功能异常的相关症状^[28]。本例患者在帕博利珠单抗治疗12周后出现乏力、畏寒等临床症状,监测甲状腺功能指标提示甲减,经积极对症治疗,每个周期治疗前监测甲状腺功能指标,患者症状逐渐好转。

2.5 治疗与预后

患者此次入院行抗肿瘤治疗,治疗前测甲

状腺功能提示TSH进一步升高,FT₃和FT₄低于正常值范围,且患者自述期间出现了乏力感和畏寒,诊断为2级甲状腺功能减退。美国临床肿瘤学会/美国国家综合癌症网络(American Society of Clinical Oncology/National Comprehensive Cancer Network, ASCO/NCCN)指南建议2级甲减无需停用免疫抑制药治疗,但需补充甲状腺激素 $1\sim 1.6\text{ }\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$,使TSH水平达到正常参考范围^[29],欧洲临床肿瘤协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南^[14]则建议补充甲状腺激素的剂量为 $0.5\sim 1.5\text{ }\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$,但对合并心血管疾病的老年患者,起始剂量应减少 $25\sim 50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。ICI引起的甲减,大多发生在治疗早期,建议使用ICI期间密切监测患者甲状腺功能。一项纳入39例患者采用ICI治疗的研究中,5例(12.8%)发生甲减,需要甲状腺激素替代治疗,经左甲状腺素钠片治疗后,随访期间患者甲状腺功能未恢复^[30]。一般ICI治疗结束后,可停用左旋甲状腺素片,但仍需密切监测患者临床症状及TSH水平^[17]。经与临床讨论后,临床药师建议予左甲状腺素钠片 $25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 起始,同时告知患者6~8周后复查TSH和FT₄,并相应调整甲状腺激素剂量。用药期间临床药师对患者进行用药教育,告知患者正确服药方式。患者连续给药3个月后,甲状腺功能恢复正常,未发生相关不良反应。

2.6 小结

综上,帕博利珠单抗引起的甲减症状如能早期发现,及时给予对症治疗,可明显改善患者症状。因此,临床医师、药师在帕博利珠单抗使用过程中,要提高预警意识,应在治疗全程密切监测患者甲状腺功能及临床体征,当患者出现不明原因的乏力、畏寒等症状,需考虑甲减,一旦发生甲减,应及时处理,避免发展为高级别甲状腺不良反应,可能会更好地改善患者的预后。

参考文献

- 1 王英南,张风宾,张韶辰,等.帕博利珠单抗致食管癌患者甲状腺功能减退合并心肌损害一例报告[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(9):1068-1069.[Wang YN, Zhang FB, Zhang SC, et al. One case of hypothyroidism with myocardial damage caused by pembrolizumab in the treatment for esophageal cancer[J]. Chinese Journal

- of Cancer Biotherapy, 2020, 27(9):1068–1069.] DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.017.
- 2 Fujimoto D, Miura S, Yoshimura K, et al. A real-world study on the effectiveness and safety of pembrolizumab plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC[J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 3(2): 100265. DOI: 10.1016/j.jto.2021.100265.
 - 3 姜彩虹, 王利. 纳武利尤单抗致甲状腺功能减退 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(9): 624–625. [Jiang CH, Wang L. One case of hypothyroidism induced by nivolumab[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2019, 28(9): 624–625.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.09.016.
 - 4 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.
 - 5 李长龙, 舒家华, 李国兴, 等. 4 个进口 PD-1/PD-L1 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价 [J]. 中国药房, 2022, 33(7): 873–878. [Li CL, Shu JH, Li GX, et al. Excavation and evaluation of adverse reaction signals of 4 kinds of imported PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. China Pharmacy, 2022, 33(7):873–878.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.18.
 - 6 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 [S]. 2016.
 - 7 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.
 - 8 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, 2254. [Wang SZ, Li JL. Research progress of predictors of immune-related adverse reactions induced by immune checkpoint inhibitor[J]. Oncology Progress, 2019, 17(19): 2242–2245, 2254.] DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.19.04.
 - 9 Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7): 389–399. DOI: 10.1038/s41574-021-00484-3.
 - 10 de Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, et al. Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(1): 6–11. DOI: 10.1158/2326-6066.
 - 11 Okada N, Iwama S, Okuji T, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study[J]. Br J Cancer, 2020, 122(6): 771–777. DOI: 10.1038/s41416-020-0736-7.
 - 12 Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. Endocr Rev, 2019, 40(1): 17–65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
 - 13 Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, et al. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(6): 625–638. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.10.005.
 - 14 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.
 - 15 万宝玉, 邓鹏裔, 王朋, 等. 抗 PD-1/PD-L1 单抗药物致甲状腺不良反应的研究进展 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2021, 50(2): 256–260. [Wan BY, Deng PY, Wang P, et al. A review of thyroid adverse events produced by PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 2021, 50(2): 256–260.] DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2021.02.022.
 - 16 Kassi E, Angelousi A, Asonitis N, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma[J]. Cancer Med, 2019, 8(15): 6585–6594. DOI: 10.1002/cam4.2533.
 - 17 顾卫琼. 免疫检查点抑制剂致甲状腺损伤的诊治进展 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 338–342. [Gu WQ. Progress in diagnosis and treatment of thyroid injury caused by immune checkpoint inhibitor[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2021, 20(4): 338–342.] DOI: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.002.
 - 18 Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, et al. Thyroid

- immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): e3704–e3713. DOI: 10.1210/clinem/dgab263.
- 19 Cortellini A, Bersanelli M, Santini D, et al. Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/ programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: a multicentre analysis of immune-related adverse events[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128: 17–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.031.
- 20 Imblum BA, Baloch ZW, Fraker D, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis[J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30(2): 163–167. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001367.
- 21 罗景梅, 杨中策, 潘俐, 等. 免疫检查点抑制剂所致内分泌不良反应处理流程研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(2): 200–206. [Luo JM, Yang ZC, Pan L, et al. Research progress of treatment process on endocrine adverse reactions caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2021, 46(2): 200–206.] DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.02.15.
- 22 中国临床肿瘤学会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[S]. 2019: 30–32.
- 23 樊鹏宇. 免疫检查点抑制剂相关内分泌副反应的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(5): 654–661. [Fan PY. Endocrine side-effects associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2020, 41(5): 654–661.] DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.05.019.
- 24 Zhai Y, Ye X, Hu F, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2.
- 25 谢婷婷, 王伟兰. 纳武利尤单抗注射液致甲状腺功能减退 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(4): 274–276. [Xie TT, Wang WL. One case of hypothyroidism induced by nivolumab injection[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2021, 18(4): 274–276.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2021.04.019.
- 26 Khan U, Rizvi H, Sano D, et al. Nivolumab induced myxedema crisis[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 9(21): 13. DOI: 10.1186/s40425-017-0213-x.
- 27 Gummalla S, Manjunath M, Phillips B. Myxedema Coma: a life-threatening condition in patients using pembrolizumab[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2020, 2020: 8855943. DOI: 10.1155/2020/8855943.
- 28 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. [Duan L, Wang LJ, Si XY, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune-related adverse events of endocrine system related to immune checkpoint inhibitors[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(10): 649–652.] DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.08.
- 29 彭智, 袁家佳, 王正航, 等. ASCO/NCCN 免疫治疗毒性管理指南解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(2): 38–47. [Peng Z, Yuan JJ, Wang ZH, et al. Comments on ASCO/NCCN management guidelines of toxicities from immunotherapy[J]. *Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version)*, 2018, 4(2): 38–47.]
- 30 曾洁, 罗骞, 朱莉娜, 等. 免疫检查点抑制剂对癌症患者甲状腺功能的影响[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(2): 204–207. [Zeng J, Luo Q, Zhu LN, et al. The impact of immune checkpoint inhibitors on thyroid function of cancer patients[J]. *Anti-Tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 204–207.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.10.

收稿日期: 2022 年 09 月 29 日 修回日期: 2023 年 01 月 06 日
本文编辑: 冼静怡 周璐敏