

doi: 10.3969/j.issn.2095-0411.2024.06.011

免疫检查点抑制剂相关肾上腺损伤病例分析

徐文东¹, 陶静怡², 李 菁³, 吴 萍³, 房 灏³

(1. 常州市第一人民医院 内分泌代谢科, 江苏 常州 213003; 2. 常州大学 药学院, 江苏 常州 213164;
3. 常州市第一人民医院 药学部, 江苏 常州 213003)

摘要: 收集 2018 年 1 月至 2024 年 4 月常州市第一人民医院收住入院的免疫检查点抑制剂 (ICIs) 导致的肾上腺皮质功能减退症患者, 对其基本情况、肿瘤情况、临床表现、治疗及转归进行描述性统计分析, 探讨患者使用 ICIs 后出现肾上腺皮质功能减退症的临床特征。研究共纳入 13 例患者, 男性 11 例 (84.6%), 女性 2 例 (15.4%), 中位年龄 66 岁, 从使用 ICIs 至发生肾上腺皮质功能减退症的中位治疗周期为 11 个, 中位时间为 266 d。按美国国立卫生研究院和国家癌症研究所通用不良事件术语标准分级, 严重 (≥ 3 级) 病例占 84.6%, 13 例患者在发生肾上腺皮质功能减退症后均暂停 ICIs 治疗, 1 例患者肾上腺皮质功能好转后转用程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 治疗, 肾上腺皮质功能减退症未加重, 13 例接受糖皮质激素治疗后均病情平稳。综上所述, ICIs 所致肾上腺皮质功能减退症多发生于老年患者, 临床表现以重症为主, 停用 ICIs 并给予糖皮质激素治疗后大多数患者预后良好, 个别患者经权衡利弊后在严密监测下可以更换其他种类 ICIs 治疗。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 肾上腺皮质功能减退症; 回顾性研究; 免疫相关不良事件

中图分类号: R 586

文献标志码: A

文章编号: 2095-0411(2024)06-0090-08

Case analysis adrenal damage associated with immune checkpoint inhibitors

XU Wendong¹, TAO Jingyi², LI Jing³, WU Ping³, FANG Hao³

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China; 2. School of Pharmacy, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 3. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China)

Abstract: A descriptive statistical analysis was conducted on patients with adrenal insufficiency caused by immune checkpoint inhibitors (ICIs) admitted to The First People's Hospital of Changzhou from January 2018 to April 2024. The analysis covered the patients' basic demographics, tumor characteris-

收稿日期: 2024-06-16。

作者简介: 徐文东(1993—), 男, 安徽亳州人, 硕士, 住院医师。通信联系人: 房灏(1976—), E-mail: 75040349@qq.com

引用本文: 徐文东, 陶静怡, 李菁, 等. 免疫检查点抑制剂相关肾上腺损伤病例分析[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2024, 36(6): 90-97.

tics, clinical manifestations, treatment, and outcomes to explore the clinical features of adrenal insufficiency in cancer patients using ICIs. A total of 13 patients were included in the study, comprising 11 males (84.6%) and 2 females (15.4%), with a median age of 66 years old. The median treatment cycle before the onset of adrenocortical insufficiency was 11, with a median duration of 266 d from the administration of ICIs. According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events by the National Cancer Institute, 84.6% of cases were severe (\geq Grade 3). 13 patients discontinued ICIs after the occurrence of adrenal insufficiency, and the antitumor drug of one patient was switched to PD-L1 therapy without adrenal insufficiency recurrence. 13 patients were treated with glucocorticoids and remained clinically stable. In summary, adrenal insufficiency predominantly occurs in elderly patients, with severe clinical symptoms being most common. The prognosis is generally good following the discontinuation of ICIs and the administration of glucocorticoid therapy. In selected cases, other drugs of ICIs may be safely selected under close monitoring after weighing the benefits and risks.

Key words: immune checkpoint inhibitors; adrenocortical insufficiency; retrospective study; immune-related adverse events

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是一类新型的抗肿瘤药物, 通过阻断免疫抑制分子, 激活效应 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞, 从而发挥抗肿瘤作用。按照药物作用靶点不同, 可以分为细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 这 3 类^[1]。因其疗效显著, 极大程度地改善了恶性肿瘤患者的生存期, 在诸多恶性肿瘤的治疗中具有良好的应用前景。

ICIs 的肿瘤学功效可以有效增强免疫活性, 调控免疫应答并杀伤肿瘤细胞。但过度活化的免疫细胞也可能造成机体自身免疫损伤, 产生一系列由于药物诱导 T 淋巴细胞失调而导致的副作用, 也称为免疫相关不良事件 (irAEs)^[1]。irAEs 涉及的内分泌器官包括垂体、甲状腺、肾上腺、胰腺等, 但目前对 ICIs 免疫副作用背后的确切机制并未完全了解。据报道, irAEs 发生率为 0.8%~2.0%^[2], 其中肾上腺皮质功能减退症的发生较为罕见。irAEs 通常分为轻度至中度, 0.5%~13.0% 的患者会出现严重副作用, irAEs 所致肾上腺皮质功能减退症如果处理不及时, 可能危及生命, 因此在使用 ICIs 时需关注肾上腺免疫不良反应。根据研究报道, 内分泌不良反应的类型与免疫检查点抑制剂种类有关^[3], 如 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂可诱发甲状腺功能紊乱, CTLA-4 抑制剂可诱发垂体炎, PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂可诱发肾上腺皮质功能减退, 这一定程度上为临床防范 irAEs 的发生提供了参考依据。

ICIs 相关肾上腺皮质功能减退症是药物诱发自身免疫性肾上腺炎导致的, 因发病率低和随访时间短, 目前尚未总结出高发人群特征及明确高危因素。研究对常州市第一人民医院接受免疫检查点抑制剂后出现肾上腺皮质功能减退症的患者进行回顾性分析, 期望发现相关警戒因素, 为临床早期发现免疫相关不良事件提供依据。

1 材料与方法

1.1 资料与药品

研究对象为常州市第一人民医院接受免疫检查点抑制剂治疗的肿瘤患者, 从该院电子病历系统中抽取病例资料。病例入组标准为: ① 年龄 \geq 18 岁; ② 肿瘤诊断明确; ③ 至少接受过 1 次免疫检查点

抑制剂治疗；④ 肾上腺皮质功能减退症诊断明确；⑤ 病历资料相对完整。病例排除标准为：① 存在免疫缺陷或合并自身免疫性疾病；② 接受免疫检查抑制剂治疗前有肾上腺皮质功能减退症病史；③ 既往接受糖皮质激素替代治疗的患者；④ 病历资料缺失、实验室检查资料不完整者。

1.2 研究方法

回顾性分析 2018 年 1 月至 2024 年 4 月入院治疗的可疑 ICIs 相关肾上腺皮质功能减退症患者，通过医院电子病历系统收集患者临床资料，包括性别、年龄、肿瘤类型、既往治疗、ICIs 种类、药物用量、疗程、主要合并用药、相关实验室检查指标（血钠、血钾、血糖、血压等）、肾上腺皮质功能减退症治疗方案及患者结局等。

根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》，对肾上腺皮质功能减退症与 ICIs 的相关性进行关联性评价。进一步采用美国国立卫生研究院和国家癌症研究所联合制定的常见不良事件评价标准（CTCAE 5.0）^[4]以及免疫检查点抑制剂致肾上腺损伤的临床管理建议^[5]对肾上腺皮质功能减退症进行严重程度分级。严重程度分为 4 级：1 级为无症状，只需临床或诊断性观察；2 级为有症状，日常活动受限；3 级为严重症状，日常活动轻微受限，需住院治疗；4 级为危及生命，需紧急干预处理。将收集到的信息输入自行设计的电子表格中，由两位研究者交叉核对，对肾上腺皮质功能减退症的诊断进行讨论及评估，确定肾上腺皮质功能减退症的临床分级，如两位研究者意见不统一，再咨询相关专家确定。按照免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应的专家共识^[1]，将患者早晨 8 点且皮质醇浓度小于 133 nmol/L 判定为肾上腺皮质功能减退症，将疑似患者通过标准剂量或小剂量促肾上腺皮质激素兴奋试验予以明确。按照低钠血症的中国专家共识^[9]，将患者低钠血症分为轻度低钠血症（血钠浓度为 130~135 mmol/L）、中度低钠血症（血钠浓度为 125~129 mmol/L）、重度低钠血症（血钠浓度 < 125 mmol/L）。

1.3 统计学处理

研究采用 Excel 表统计各项指标，对所收集的病例进行描述性分析，计数资料采用例数（%）表示，使用 Shapiro-Wilk 法对计量资料进行正态性检验。

2 结果与分析

2.1 病例收集情况

2018 年 1 月至 2024 年 4 月共收集到 15 例可疑 ICIs 相关肾上腺皮质功能减退症患者，经研究者评估和讨论，排除可能与其他抗肿瘤药物有关者 2 例，最终共 13 例患者纳入研究，根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》进行关联性评价，13 例患者评价结果均为很可能。

2.1.1 患者抗肿瘤治疗的基本信息

13 例肾上腺皮质功能减退症患者的基本信息、抗肿瘤治疗及肾上腺皮质功能损伤发生的时间见表 1。其中男性 11 例（占 84.6%），女性 2 例（占 15.4%），年龄 53~78 岁，中位年龄 66 岁，8 例年龄 ≥ 65 岁（占 61.5%）。肺癌 8 例（占 61.5%）、食管癌 2 例（15.4%）、肝癌 1 例（占 7.7%）、胆管癌 1 例（占 7.7%）、乳腺癌 1 例（占 7.7%）。无基础疾病史 7 例（占 53.8%），有糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病等慢性病史 6 例（占 46.2%），有放疗史 2 例（占 15.4%）。10 例为肿瘤 IV 期的患者（占 76.9%），3 例（占 23.1%）为肿瘤 III 期患者，8 例（占 61.5%）存在肿瘤转移，其中 1 例发生肾上腺转移（占 7.7%）。

表 1 13 例肾上腺皮质功能减退症患者的基本信息、抗肿瘤治疗及肾上腺皮质功能损伤发生的时间

Table 1 Baseline characteristics, antitumor treatment, and onset time of adrenocortical insufficiency in 13 patients with adrenal insufficiency

例号	性别	年龄	肿瘤类型	肿瘤分期	病理类型	转移	药物名称	药物用量/mg	并用抗肿瘤药	化疗周期/个	潜伏期/d	分级
1	男	65	肺癌	III	低分化腺癌	无	帕博利珠单抗	200	卡铂+紫杉醇	5	189	4
2	男	65	肺癌	IV	腺癌	肝、骨	卡瑞利珠单抗	200	培美曲塞+卡铂	7	375	4
3	男	76	肺癌	III	鳞状细胞癌	无	卡瑞利珠单抗	200	培美曲塞	13	280	4
4	男	67	肺癌	IV	非小细胞癌	骨	替雷利珠单抗	200	培美曲塞	4	95	2
5	男	60	肺癌	IV	浸润性腺癌	肝、骨、肾上腺、脑	帕博利珠单抗	200	贝伐珠单抗	22	378	4
6	男	57	肺癌	IV	小细胞肺癌	无	斯鲁利单抗	200	卡铂	9	259	3
7	男	69	肺癌	IV	低分化鳞状细胞癌	肺、脑、淋巴结	信迪利单抗	200	紫杉醇+卡铂	4	80	4
8	男	76	肺癌	IV	小细胞肺癌	骨、淋巴结	斯鲁利单抗	250	长春新碱+卡铂	5	279	3
9	男	57	食管癌	IV	鳞癌	淋巴结	卡瑞利珠单抗	200	紫杉醇+顺铂+阿帕替尼	7	63	1
10	女	78	食管癌	IV	低分化癌	淋巴结	信迪利单抗	200	无	9	325	4
11	男	61	肝癌	IV	肝细胞癌	无	替雷利珠单抗	200	仑伐替尼	27	567	3
12	男	76	胆管癌	III	腺癌	无	替雷利珠单抗	200	无	20	405	3
13	女	53	乳腺癌	IV	浸润性导管癌	骨、淋巴结	帕博利珠单抗	200	阿霉素+环磷酰胺	8	168	4

13 例患者均接受 PD-1 抑制剂治疗（占 100%），包括接受帕博利珠单抗治疗 3 例、卡瑞利珠单抗治疗 3 例、替雷利珠单抗治疗 3 例、信迪利单抗治疗 2 例、斯鲁利单抗治疗 2 例。2 例 ICIs 单药治疗，8 例 ICIs 联合传统抗肿瘤药治疗，1 例 ICIs 联合传统抗肿瘤药和靶向制剂治疗，2 例 ICIs 联合靶向制剂治疗。从使用 ICIs 至发生肾上腺皮质功能损伤的周期为 4~27 个，中位治疗周期为 11 个，潜伏期为 63~567 d，中位时间为 266 d。

2.1.2 肾上腺皮质功能减退症的临床特征

13 例患者中男性 11 例，女性 2 例，年龄为 53~78 岁。13 例肾上腺皮质功能减退症患者的临床特征见表 2。其中 1 例无明显临床症状（占 7.7%），在 ICIs 治疗期间常规功能监测时发现，12 例有明显临床症状（占 92.3%），表现为乏力、纳差、恶心、呕吐等，5 例有发热症状（占 38.5%），血压偏低者 2 例（占 15.4%），血清谷丙转氨酶超过 40 IU/L 者 3 例（占 23.1%），血清肌酐浓度超过 106 μmol/L 者 2 例（占 15.4%）。

表 2 13 例肾上腺皮质功能减退症患者的临床特征

Table 2 Clinical characteristics of 13 patients with adrenocortical insufficiency

病例	主要临床表现	肾上腺外 器官损伤	血钠（确诊 时）浓度/ (mmol · L ⁻¹)	血钾浓度/ (mmol · L ⁻¹)	血糖浓度/ (mmol · L ⁻¹)	血压/ kPa	谷丙转氨 酶浓度/ (IU · L ⁻¹)	肌酐浓度/ (μmol · L ⁻¹)
1	纳差、呃逆、嗝气、呕吐	甲状腺，曾有 肝功能异常	130.1	3.79	3.64	16.5/9.9	78	正常
2	乏力、纳差、恶心、反酸、 咳嗽、咳痰、时有头晕	甲状腺	110.0	3.83	4.44	16.0/11.2	83	正常
3	发热、乏力、站立 不稳、咳嗽	甲状腺	120.0	3.67	6.22	12.0/7.5	正常	正常
4	乏力、纳差	无	127.7	4.13	3.37	13.9/9.6		114
5	发热、咳嗽、咳痰	甲状腺	132.1	3.57	4.65	16.1/11.1	正常	正常
6	进食后呕吐	甲状腺	123.2	4.41	3.36	13.6/8.3		正常
7	发热、恶心、呕吐	甲状腺，曾有 骨髓抑制	113.8	3.68	4.45	14.9/9.6	正常	正常
8	高热、寒战、呼吸困难	甲状腺，曾有 过敏、骨髓抑制	131.3	4.20	4.64	9.2/4.5	156	正常
9	无	无	117.3	4.24	3.76	15.3/9.7		
10	纳差、乏力、恶心、呕吐	甲状腺	117.9	3.65	8.63	21.2/10.4	正常	正常
11	乏力、纳差、持物不能、 无法行走	无	110.0	2.96	4.80	18.5/10.4	正常	正常
12	乏力、纳差、进食 后恶心、呕吐	无	130.7	3.92	9.04	16.7/8.7	正常	113
13	发热、干咳、眩晕	甲状腺	115.0	3.8	10.71	13.5/8.3	正常	正常

根据美国国立卫生研究院和国家癌症研究所联合制定的常见不良事件评价标准（CTCAE 5.0）^[7]以及免疫检查点抑制剂致肾上腺损伤的临床管理建议^[8]进行毒性等级判定，严重程度 1 级为 1 例，严重程度 2 级为 1 例，严重程度 3 级为 4 例，严重程度 4 级为 7 例，其中严重（≥3 级）病例占 84.6%。9 例同时伴有肾上腺外器官损伤（占 69.2%），主要是甲状腺损伤，见表 2。2 例患者同时出现肾上腺皮质功能减退症和甲状腺异常（占 15.4%），分别为病例 3 和病例 13，6 例患者先出现甲状腺功能异常（占 46.2%），后出现肾上腺皮质功能减退症，时间差在 5 个月以内，分别为病例 1（44 d）、病例 5（18 d）、病例 6（130 d）、病例 7（31 d）、病例 8（135 d）、病例 10（142 d），如图 1 所示。13 例患者均发生低钠血症，按低钠血症的中国专家共识标准，轻度低钠者 4 例，中度低钠者 1 例，重度低钠者 8 例。

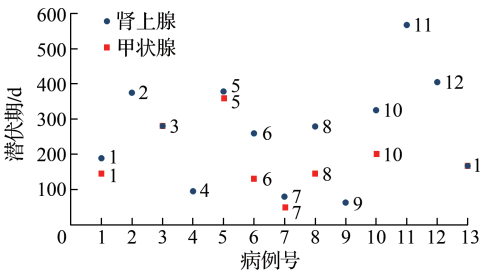


图 1 不同病例出现肾上腺和甲状腺损伤潜伏期

Fig.1 Latency periods for adrenal and thyroid injury in different cases

2.2 治疗及预后

13例患者在发生肾上腺皮质功能减退症后均停用相应的免疫检查点抑制剂,1例患者换用恩沃利单抗治疗,12例患者未再启用ICIs治疗,13例患者均好转出院。出院后11例患者长期口服泼尼松片,1例患者口服甲泼尼松片,1例患者口服地塞米松片。泼尼松片的日剂量为5~15 mg,甲泼尼松片的日剂量为8 mg,地塞米松片的日剂量为8 mg。1例患者肾上腺皮质功能好转后换用PD-L1治疗,未加重肾上腺皮质功能减退症。

3 讨论

3.1 肾上腺皮质功能减退症与基本特征的相关性

研究中收集到的13例肾上腺皮质功能减退症患者主要为肿瘤Ⅲ期、Ⅳ期的患者,76.9%为肿瘤Ⅳ期的患者,23.1%患者肿瘤Ⅲ期,其中61.5%为肺癌患者,说明肺癌为免疫检查点抑制剂相关肾上腺皮质功能减退症的高危因素,然而,这也可能与该类肿瘤病人接受免疫检查点抑制剂治疗的基数人群较多有关。

研究中84.6%为男性患者,与竺晶等^[7]的研究结果一致,这可能与使用ICIs治疗肿瘤时男性占比高以及垂体炎在男性肿瘤患者中更常见有关。LU等^[8]研究发现ICIs所致的肾上腺皮质功能减退症多见于65岁以上男性,与文中研究结果相似,表明老年男性患者在接受免疫检查点抑制剂治疗时可能更容易引起肾上腺皮质功能减退症。

3.2 肾上腺皮质功能减退症与ICIs种类的相关性

在研究中,可疑致病药物为PD-1抑制剂,包括帕博利珠单抗3例、卡瑞利珠单抗3例、替雷利珠单抗3例、信迪利单抗2例、斯鲁利单抗2例。13例肾上腺皮质功能减退症患者均接受过PD-1抑制剂进行免疫治疗,其中ICIs单药治疗2例,ICIs联合传统抗肿瘤药8例,ICIs联合传统抗肿瘤药和靶向制剂1例,ICIs联合靶向制剂2例。

孙健乔^[9]对ICIs导致的内分泌不良反应进行meta分析,共纳入7项肾上腺功能减退症不良反应,涉及的治疗方案分别为伊匹木单抗治疗、帕博利珠单抗治疗、纳武利尤单抗治疗、传统治疗、一种ICIs药物联合传统治疗、两种ICIs药物联合治疗以及两种ICIs药物联合传统治疗。研究发现两种ICIs联合传统治疗方案导致肾上腺功能减退症的概率显著高于纳武利尤单抗治疗方案,其他治疗措施两两之间无明显差异,故认为导致肾上腺皮质功能减退症的原因和ICIs种类无关。然而,该研究纳入的PD-1抑制剂仅帕博利珠单抗,并未研究其他种类的PD-1抑制剂。

既往也有研究认为,CTLA-4抑制剂可能诱发垂体前叶的超敏反应,患者在治疗后几乎都会表现出垂体的免疫损伤,在联合其他ICIs治疗时可提前出现肾上腺皮质功能减退症^[10]。研究未收集到CTLA-4抑制剂相关的肾上腺皮质功能减退症患者,可能与CTLA-4抑制剂伊匹木单抗在常州市第一人民医院临床使用较少有关。

研究发现肾上腺皮质功能减退症均由免疫检查点抑制剂中的PD-1抑制剂所致,并未涉及PD-L1抑制剂,与既往研究一致^[11]。究其原因,可能与二者作用机制不同有关,PD-1抑制剂在体内不仅能阻断PD-1与PD-L1分子的结合,同时也能阻断PD-1与程序性死亡受体-配体2(PD-L2)分子的结合。而PD-L1抑制剂在体内仅阻断PD-1与PD-L1分子的结合,不阻断PD-L2通路,能保留巨噬细胞PD-L2的功能,因此不良反应发生的风险相对较小。

PD-1 抑制剂单药治疗时,甲状腺功能紊乱发生率为 5%~10% (与肿瘤类型无关),而肾上腺皮质功能减退症发生率仅为 0.7%^[12]。GROUTHIER 等^[13]曾对 50 000 例接受 ICIs 治疗的肿瘤患者进行调查,发现 450 例患者发生了肾上腺皮质功能减退,其中大多数患者接受单药治疗(纳武利尤单抗治疗占 44.0%,派姆单抗治疗占 12.0%,伊匹木单抗治疗占 24.0%,联合治疗占 18.0%)。450 名患者中有 235 名经历了其他免疫相关不良事件,其中 32 例出现其他内分泌副作用(占 13.4%),最常见的是甲状腺功能障碍(占 8.0%)或糖尿病(占 3.4%)。

3.3 肾上腺皮质功能减退症起病特点与 ICIs 种类的相关性

PD-1 抑制剂单药相关性治疗时内分泌毒性出现的时间通常发生在第 10~24 周,联合治疗可使内分泌毒性发生时间提前,平均发生在第 12 周^[10]。在 24 例纳武单抗和伊匹木单抗治疗患者中,7 名患者在中位时间 8 周内出现肾上腺皮质功能减退症(占 29%)^[14]。研究发现 ICIs 相关肾上腺皮质功能减退症的潜伏期为 63~567 d,中位时间为 266 d。2 例患者肾上腺皮质功能减退症和甲状腺异常同时出现,6 例患者先经历甲状腺功能异常,后出现肾上腺皮质功能减退症,时间差在 5 个月以内,表明对于接受 ICIs 治疗的患者,如果出现甲状腺功能异常,需考虑垂体功能受损,同时警惕是否有肾上腺皮质功能异常。7.7%的患者无明显临床症状,有症状的肾上腺皮质功能减退症患者有 11 例,其中 4 例为 3 级,7 例为 4 级。ICIs 诱导的肾上腺皮质功能减退症临床症状无明显特异性,大致包括以下两种临床情况:一种是典型的急性发作,另一种是渐进的亚急性发作,部分患者表现为孤立的低钠血症。可危及生命的紧急情况包括休克、脱水、低血压、发热、呕吐、腹泻、低血糖、低钠血症和高钾血症,轻度影响健康的情况包括嗜睡,恶心、食欲不振和体重减轻^[8]。研究发现 92.3%的患者有乏力、食量减少的情况,然而大部分肿瘤患者均采用联合其他抗肿瘤药物的治疗方案,并不能将此症状作为判别肾上腺皮质功能减退症的指标。全部患者均表现为低血钠,说明临床应定期监测血钠情况,如有异常的低钠血症表现,应完善皮质醇、促肾上腺皮质激素检测。

3.4 肾上腺皮质功能减退症发生机制

目前,ICIs 相关肾上腺皮质功能减退症的发病机制仍未明确。一方面,可能与免疫检查点抑制剂能抑制免疫调节负性信号而引起自身反应性淋巴细胞攻击有关;另一方面,免疫检查点抑制剂能调节体液免疫功能,增加炎症细胞因子水平,这些因素可能共同参与 ICIs 相关肾上腺不良事件的发生^[9]。PD-1 抑制剂引起肾上腺皮质功能减退症的发生机制,以及不同 PD-1 抑制剂引起肾上腺皮质功能减退症发生机制的差异,这些问题都有待进一步探讨。

3.5 肾上腺皮质功能减退症预防和治疗

中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组发布了免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应的研究成果^[1],建议在免疫治疗期间的每个疗程进行系统的实验室评估,包括垂体靶腺轴激素测定,前半年可每月复查 1 次,后半年可每 3 个月复查 1 次,此后至少每 2 年复查 1 次。免疫检查点抑制剂的延迟效应可能发生在 PD-1 抑制剂治疗后的 1 a 内。在治疗方面,根据中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南,在毒性等级为 3 级和 4 级时需停用相关免疫治疗药物,并进行全身糖皮质激素治疗。毒性等级为 3 级时,可口服泼尼松或静脉使用 1~2 mg/(kg·d)的甲泼尼龙,基于患者的风险和获益比讨论是否恢复免疫治疗。ICIs 相关肾上腺功能不全的治疗以补充生理剂量的糖皮质激素为主,主要是氢化可的松片,而在出现感染、手术、外伤等应激状态时需临时加量,并密切监测患者的症状、血钠水平。

4 结 论

对常州市第一人民医院近年免疫检查点抑制剂相关肾上腺皮质功能减退症的临床资料进行调研分析,发现此类不良反应多发生于老年患者,平均发生时间在 ICI 治疗后 11 个周期,临床症状以重症为主,停用 ICI 并给予糖皮质激素治疗后大多数患者预后良好。个别患者经权衡利弊后在严密监测下可以重启 ICI 治疗,建议临床对接受免疫治疗的患者加强相关监测,每个疗程进行实验室评估,尽早发现相关不良反应并及时处理,以免发展为肾上腺皮质功能减退症。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] DELIGIANNIS G, SOSA S, DANILOWICZ K, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Medicina, 2021, 81(2): 269-278.
- [3] TREVISANI V, IUGHETTI L, LUCACCIONI L, et al. Endocrine immune-related adverse effects of immune-checkpoint inhibitors[J]. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2023, 18(5): 441-451.
- [4] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Derm-Sifiliograficas, 2021, 112(1): 90-92.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会内分泌学分会电解质紊乱学组. 低钠血症的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(12): 999-1009.
- [7] 竺晶, 谢骥, 胡晓霞. 免疫检查点抑制剂致孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症患者的临床特征分析[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 9(4): 186-189.
- [8] LU D, YAO J, YUAN G, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated new-onset primary adrenal insufficiency: a retrospective analysis using the FAERS[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2022, 45(11): 2131-2137.
- [9] 孙健乔. 免疫检查点抑制剂致内分泌不良反应的网状 meta 分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [10] 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]. Hormones et Metabolisme, 2019, 51(3): 145-156.
- [11] 谢同济, 王守正, 邢镭元. 解析 PD-1/PD-L1 抑制剂分子结构差异与不良反应的相关性[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(7): 603-608.
- [12] BARROSO-SOUSA R, BARRYW T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncology, 2018, 4(2): 173-182.
- [13] GROUTHIER V, LEBRUN-VIGNES B, MOEY M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated primary adrenal-insufficiency: WHO Vigibase report analysis[J]. The Oncologist, 2020, 25(8): 696-701.
- [14] MANAKAK, SATO J, TAKEUCHI M, et al. Immune checkpoint inhibitor combination therapies very frequently induce secondary adrenal insufficiency[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 11617.

(责任编辑:周安迪)