

## • 案例分析 •

## 卡瑞利珠单抗致肾上腺皮质功能减退 1 例报道

熊琳, 黄麟杰, 李聪, 刘慧敏<sup>△</sup>

(湖北医药学院附属国药东风总医院药学部, 湖北 十堰 442008)

**[摘要]** 该文报道 1 例肺腺癌患者接受卡瑞利珠单抗治疗后出现肾上腺皮质功能减退不良反应, 经甲泼尼龙治疗后好转。对于使用免疫检查点抑制剂的患者, 临床医生需要早期识别免疫相关不良反应, 给予类固醇或免疫抑制剂等治疗来改善临床预后。因此需要注意免疫相关不良反应也会发生在免疫检查点抑制剂治疗停止之后。

**[关键词]** 卡瑞利珠单抗; 肾上腺皮质功能减退; 药品不良反应

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.041

**中图分类号:**R979.1+9

**文章编号:**1009-5519(2023)18-3233-05

**文献标识码:**B

癌症治疗领域正在迅速发展, 开发针对特定蛋白质的免疫疗法和基因疗法的肿瘤治疗途径已经有了突飞猛进的进步。免疫检查点是免疫系统的保护分子, 可以避免 T 细胞过度激活而导致健康组织受损, 因而对维持机体的免疫耐受有重要作用。免疫检查点通常会抑制 T 细胞的功能, 这样可以预防自身免疫, 同样也为肿瘤细胞带来了益处。免疫检查点抑制剂(ICPis)通过抑制免疫抑制分子和重新激活 T 细胞杀死肿瘤细胞来产生抗肿瘤作用。ICPis 可阻止 T 细胞的凋亡和下调, 从而使得免疫系统可以杀死肿瘤细胞, 这种独特的作用机制带来了重要的临床益处, 同时也导致了一系列的不良反应, 即免疫相关不良事件(irAEs)<sup>[1]</sup>。

目前, 有 3 种常见的作用于免疫检查点的药物, 包括作用于免疫应答起始阶段降低 T 细胞活化的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA-4), 作用于免疫应答效应阶段的程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡配体-1(PD-L1)<sup>[2]</sup>抑制剂。随着国内外上市的免疫检查点抑制剂品种的增多以及它们的适应证迅速增加, 接受该类药物治疗的肿瘤患者也在逐渐增多, 与此同时, 免疫相关不良事件报道也在增加<sup>[3-5]</sup>。免疫检查点抑制剂导致的免疫相关不良事件可能影响所有器官, 主要影响皮肤、胃肠道和内分泌系统<sup>[6]</sup>, 内分泌不良反应为 ICPis 比较常见的免疫相关不良反应(irAEs)<sup>[7]</sup>。卡瑞利珠单抗为我国自主研发的人源化 PD-1 抑制剂, 于 2019 年正式批准上市, 截至 2021 年 12 月, 卡瑞利珠单抗在五大瘤种中已经获批 8 个适应证, 临床应用较为广泛<sup>[8]</sup>。目前, 该药引起的不良反应相关报道较少。本文对 1 例应用卡瑞利珠单抗治疗肺腺癌后出现肾上腺皮质功能减退病历进行分析

讨论, 分析临床药师如何识别及处理 ICPis 相关肾上腺皮质功能减退, 以期临床安全用药提供参考。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者, 男, 58 岁。2011 年 11 月 18 日在本院行“左上肺癌根治术”, 病检结果:(左上肺)周围型中分化腺癌, 部分为透明细胞性腺癌(肿瘤直径 1.4 cm), 支气管切缘未见癌浸润, 肺门处淋巴结可见癌转移(2/9), 术后行多西他赛、奈达铂联合化疗。2013 年 6 月股骨转移瘤。给予局部放射治疗及双磷酸盐(唑来膦酸)药物治疗。表皮生长因子受体(EGFR)基因检测阴性, 给予培美曲塞、奈达铂化疗。患者于 2016 年 5 月 4 日行“胸腔镜下右肺中叶切除术”, 术后病理诊断“右中肺低分化腺癌”, 行培美曲塞、奈达铂方案化疗。2020 年 9 月 26 日给予培美曲塞 890 mg+奈达铂 110 mg+卡瑞利珠单抗 200 mg 静脉滴注治疗, 期间未出现免疫相关不良反应。2020 年 10 月 10 日开始行卡瑞利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次静脉滴注单药维持治疗。患者由于无明显诱因出现全身酸痛不适, 伴头昏、头晕 10 d, 于 2021 年 12 月 8 日至本院就诊。

**1.2 入院查体与诊断** 入院后完善相关检查: 体温 36.5℃, 脉搏 109 次/分, 呼吸 19 次/分, 血压 101/62 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。一般状态可, 神志清, 语言流利, 双侧甲状腺未触及肿大, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心律齐, 心尖区未闻及病理性杂音, 双下肢无水肿。辅助检查: 血常规、降钙素原、淀粉酶、电解质、肝功能、心肌酶、肌红肌钙蛋白、甲状腺功能(促甲状腺激素、三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离甲状腺素)正常。肿瘤标志物(癌胚抗原、鳞状细胞癌相关抗原、非小细胞肺癌相关

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 9427525@qq.com.

抗原、神经元特异性烯醇化酶、胃泌素释放胎前体): 非小细胞肺癌相关抗原 4.14 ng/mL, 神经元特异性烯醇化酶 20.71  $\mu\text{g/L}$ , 余正常。肾功能: 二氧化碳 18 mmol/L, 尿素 3.04 mmol/L, 肌酐 98  $\mu\text{mol/L}$ , 胱抑素 C 1.56 mg/L, 肾小球滤过率 54 mL/min, 其余指标正常。全身骨显像(采集方式: 全身平面采集; 检查部位: 全身骨骼; 显像剂:  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ ; 剂量: 20 mCi): 右侧股骨中段可见骨质代谢稍活跃灶, 考虑为良性病变。皮质醇(早期 8:00)为 1.30  $\mu\text{g/dL}$ (参考范围: 5~25  $\mu\text{g/dL}$ )。

该患者入院诊断为(1)疼痛查因: 肺癌骨转移? 肾上腺皮质功能减退? (2)右中肺低分化腺癌术后右肺门淋巴结转移; (3)左上肺中分化腺癌术后(右股骨转移) IV 期。

**1.3 诊疗过程** 入院后, 临床药师通过问诊发现, 该患者由于肺腺癌使用过多西他赛、奈达铂、培美曲塞、卡瑞利珠单抗、双磷酸盐抗肿瘤治疗, 用药史明确。患者肺癌术后曾有肿瘤骨转移病史, 此次有全身疼痛不适, 完善骨扫描未见骨转移灶, 结合患者定期检查结果和入院其他检查结果, 排除了该患者原发疾病进展的可能。查阅相关文献, 除了用于肾上腺皮质癌靶向治疗的药物米托坦以外, 其他的抗肿瘤药物较少引起肾上腺功能的损伤。偶尔会有接受干扰素、白细胞介素、醋酸甲地孕酮、氨基谷胱甘肽、苏拉明和靶向药物如酪氨酸激酶抑制剂肿瘤患者出现肾上腺功能不全的诊断。其他经常用于癌症患者的药物可能会导致肾上腺功能不全, 如皮质类固醇、阿片类药物。这些药物主要抑制促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)或促肾上腺皮质激素(ACTH)的产生, 导致继发性肾上腺皮质功能不全(SAI)或三发性肾上腺皮质功能减退(TAI)<sup>[9]</sup>。因此可以排除多西他赛、奈达铂、培美曲塞、双磷酸盐引起的肾上腺皮质功能减退。

卡瑞利珠单抗药品说明书中不良反应描述中发生率>10%的所有级别不良反应和发生率>1%的3级及以上不良反应中内分泌系统 irAEs 为甲状腺功能减退, 未提及肾上腺皮质功能不全, 目前发表的文献中无卡瑞利珠单抗致肾上腺皮质功能不全的相关报道。而其它免疫抑制剂(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等)药品说明书明确提示有内分泌系统 irAEs, 且有相关病例报道<sup>[10-11]</sup>。鉴于该患者有明确的 ICIs 用药史, 故临床药师认为肾上腺皮质功能减退病因不能排除卡瑞利珠单抗致 irAEs 的可能。

患者完善检查后, 临床医生根据临床药师建议、肿瘤科会诊意见及患者检查结果, 排除其他病因, 确诊该患者肾上腺皮质功能减退为 irAEs, 医嘱停用卡瑞利珠单抗。同时, 临床药师查阅相关资料, 建议进

行糖皮质激素替代治疗。医师采纳临床药师的建议, 2021 年 12 月 10 日给予甲泼尼龙 80 mg 静脉滴注冲击治疗, 11-12 日甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注, 每天 2 次, 13-15 日甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注, 每天 1 次。12 月 15 日患者出院, 出院后口服甲泼尼龙片 40 mg, 每天 1 次。服用 3 d 后改为 32 mg 口服, 每天 1 次, 以后每服用 1 周减 2 片(8 mg)。12 月 27 日患者皮质醇(8 am)2.58  $\mu\text{g/dL}$ , 继续甲泼尼龙片 4 mg 口服, 每天 1 次。2022 年 2 月 23 日患者皮质醇(8 am)5.24  $\mu\text{g/dL}$ , 2022 年 4 月 6 日患者皮质醇(8 am)9.76  $\mu\text{g/dL}$ 。患者皮质醇恢复至正常水平, 继续甲泼尼龙片 4 mg 口服, 每天 1 次, 患者至今未再使用卡瑞利珠单抗。

## 2 讨论

**2.1 肾上腺皮质功能减退的确诊** 一般情况下, 当患者早晨 8:00 空腹血皮质醇  $\leq 3 \mu\text{g/dL}$  (850 nmol/L), 则可确诊肾上腺皮质功能减退<sup>[12]</sup>。肾上腺皮质功能减退根据病因可分为原发性和继发性, 通过测定 ACTH 可以来确定病因为原发性或继发性。早晨 8:00 皮质醇  $< 5 \mu\text{g/dL}$  同时伴有血浆 ACTH 水平升高, 则可以诊断为原发性肾上腺皮质功能减退。如果早晨 8:00 皮质醇在 5~18  $\mu\text{g/dL}$ , 则需要进行 ACTH 激发试验, 作为“隐藏”的肾上腺功能不全的第二诊断标准<sup>[1,7,13]</sup>。该患者入院查早晨 8:00 血皮质醇为 1.30  $\mu\text{g/dL}$ , 低于正常水平(小于 3  $\mu\text{g/dL}$ ), 确诊为肾上腺皮质功能减退。

患者出现全身酸痛、头昏、头晕、恶心、干呕等临床表现。血常规、降钙素原、淀粉酶、电解质、肝功能、心肌酶、肌红肌钙蛋白、甲状腺功能正常。肿瘤标志物 5 项(肺癌)、全身骨显像均未提示肿瘤进展, 可除外感染、肿瘤进展导致上述症状及临床表现。因此考虑上述症状可能与肾上腺皮质功能减退有关<sup>[1,7]</sup>。该患者既往无使用糖皮质激素用药史, 无下丘脑-垂体疾病史, 肾上腺皮质功能减退考虑为药品不良反应所致。该患者由于其他原因未进行 ACTH、ACTH 兴奋试验、垂体磁共振成像(MRI)平扫检查、肾上腺 CT 检查, 因此无法确定药物引起的皮质醇降低是原发性还是继发性肾上腺皮质功能减退。

**2.2 卡瑞利珠单抗与肾上腺皮质功能减退不良反应的关联性评价** ICPIs 相关肾上腺皮质功能减退是较罕见的内分泌 irAEs, 尚无明确的高危风险因素。已经证实的可诱导肾上腺皮质功能减退的免疫检查点抑制剂包括伊匹单抗、帕姆单抗和纳武单抗<sup>[14-15]</sup>。卡瑞利珠单抗为新上市的国产 PD-1 抑制剂, 该药的不良反应相关报道较少。根据患者卡瑞利珠单抗原药史和该类免疫相关不良反应, 相关临床症状表现, 早晨 8:00 皮质醇为 1.30  $\mu\text{g/dL}$ , 排除由培美曲

塞、奈达铂这两种抗肿瘤药物引起的不良反应,考虑可能是由卡瑞利珠单抗引起的免疫相关肾上腺皮质功能减退不良反应。根据诺氏药物不良反应评估量表,本例卡瑞利珠单抗导致肾上腺皮质功能减退不良

反应的评分为 7 分,可能与其有关,即表明该例卡瑞利珠单抗引起的肾上腺皮质功能减退具有客观证据或定量检测结果支持,具体评分及得分理由见表 1。

表 1 诺氏评估量表评分

相关问题	问题分值(分)			得分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告	1	—	—	卡瑞利珠单抗说明书中无,有相关文献报道其他 ICPis 可能导致肾上腺皮质功能减退
2. 该 ADR 是否在使用可疑药物后发生	2	—	—	给予卡瑞利珠单抗后出现肾上腺皮质功能减退(早晨 8:00 皮质醇浓度降低为 1.30 μg/dL)
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	1	—	—	停用卡瑞利珠单抗,给予甲泼尼龙治疗后肾上腺皮质功能好转(早八点皮质醇浓度从 1.30 μg/dL 恢复至 5.24 μg/dL)
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	—	—	0	未继续使用
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR	—	2	—	排除由培美曲塞、奈达铂引起的不良反应
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现	—	—	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	—	—	0	未检测卡瑞利珠单抗在血液或其他体液中的浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解	—	—	0	卡瑞利珠单抗给药剂量未改变
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	—	0	—	未曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	1	—	—	患者早晨 8:00 血皮质醇浓度可视作该反应的客观证据

注:—表示无此项。

**2.3 卡瑞利珠单抗致肾上腺皮质功能减退的流行病学特征及发病机制** 内分泌 irAE 是 ICPis 临床试验和上市后临床使用中报告的最常见的 irAE 之一,总发病率约为 10%<sup>[16]</sup>。这些不良反应包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、垂体炎、原发性肾上腺功能不全、胰岛素缺乏性糖尿病、性腺功能减退、甲状旁腺功能减退、低钙血症和其他不太常见的不良反应<sup>[17-18]</sup>。目前,关于导致内分泌系统及其他器官的 irAE 相关 ICPis 毒性的原因和风险因素尚不清楚,对于内分泌腺的损害普遍取决于 ICPis 的类型。CTLA-4 导致的垂体炎发生率较高,多见于伊匹单抗治疗,甲状腺损伤是免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗中发生率最高的内分泌 irAEs,PD-1 抑制剂治疗较为多见。内分泌 irAEs 中较少见的糖尿病、较罕见的肾上腺皮质功能减退,多见于 PD-1 抑制剂治疗后出现<sup>[7]</sup>。

肾上腺皮质功能减退是 ICPis 药物的一个比较罕见的不良反应,肾上腺皮质功能减退是该类药物诱发自身免疫性肾上腺炎的结果。其潜在的病理生理机制尚不清楚,在发生该类不良反应的患者中有检测到抗肾上腺抗体,有病历出现肾上腺炎症的形态学表现,通过 PET-CT 扫描检查均显示出与肾上腺自身免

疫破坏类似的肾上腺高代谢状态。一项纳入 38 项随机临床试验,包括 7 551 例患者的系统评价和荟萃分析文献报道,62 个队列研究包含的 5 831 例患者中单一 ICPis 导致的肾上腺皮质功能减退的发生率为 0.7%,而联用 ICPis 类药物发生率为 4.2%,3 级或以上发生率为 0.2%<sup>[16]</sup>。一篇系统评价和荟萃分析文献分析包括来自 160 项试验的数据,涉及 40 432 例参与者,报道 ICPis 相关肾上腺皮质功能不全的发生率为 2.43%,严重病例发生率为 0.15%,该文献未区分肾上腺皮质功能不全的原因。联合治疗导致的肾上腺皮质功能不全发生率更高,为 4.05%,抗 PD-1 和抗 PD-L1 导致的肾上腺皮质功能不全发生率分别为 0.49%和 0.43%<sup>[19]</sup>。一篇报道分析了来自世界卫生组织个案病例安全报告全球数据库中 ICPis 相关的 50 108 例报告分析。自 2008 年以来,已确定 451 例免疫抑制剂相关肾上腺皮质功能不全,其中明确的肾上腺皮质功能不全为 10%,可能的肾上腺皮质功能不全为 90%<sup>[20]</sup>。

各种 ICPis 相关的内分泌毒性出现的时间长短不一,通常出现时间较晚。因此,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议在每次进行免疫检查点抑制剂治

疗前或治疗期间每 4 周检查 1 次早晨皮质醇。此外,建议再进行 6~12 周的后续检查。如果皮质醇水平低或低于正常值,建议进行 ACTH 监测<sup>[21]</sup>。PD-1 抑制剂单药导致的内分泌毒性出现的时间一般为使用该类药物治疗后 10~24 周,有报道称有些 PD-1 抑制剂相关内分泌毒性可能发生在用药后 7~8 周<sup>[22]</sup>,联合 ICPis 治疗内分泌毒性平均发生在 3 个月左右。ICPis 相关的肾上腺皮质功能减退多于 PD-1 抑制剂单药治疗几个月后出现,CTLA-4 抑制剂单独使用治疗肿瘤或者联合使用免疫检查点抑制剂治疗会使 irAEs 提前出现<sup>[7]</sup>。从文献检索结果来看,ICPis 相关的肾上腺皮质功能减退从开始到发病中位时间为 120 d,范围为 6~576 d<sup>[20]</sup>。本例患者为 PD-1 抑制剂单药使用,皮质醇减少出现的时间(2021 年 12 月 8 日)距离第 1 次使用卡瑞利珠单抗(2020 年 9 月 26 日)约 15.75 个月(63 周),该患者由卡瑞利珠单抗引起的皮质醇减少出现时间比文献报道中位时间长,在文献报道的 ICPis 相关的肾上腺皮质功能减退发病时间范围内。

#### 2.4 卡瑞利珠单抗致肾上腺皮质功能减退治疗方案

美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版将肾上腺皮质功能减退分为 4 个等级,根据患者病情分级及时调整抗肿瘤药物和内分泌药物替代治疗方案<sup>[7,23]</sup>。本例患者出现全身酸痛不适,伴头昏、头晕入院,考虑严重程度为 3 级(严重症状;日常活动受限;需住院治疗)。目前,关于 ICPis 相关 irAEs 的毒性管理指南存在部分不一致,但是 irAEs 总体处理原则上基本一致,根据 irAEs 级别分级处理。3 级 irAEs 出现时,应停止免疫抑制剂治疗,立即给予患者高剂量糖皮质激素(根据患者体重,每日给予泼尼松 1~2 mg/kg 或甲基泼尼松龙 1~2 mg/kg),糖皮质激素的使用应逐渐减量至少持续 4~6 周。当患者症状或者实验室指标恢复到 1 级毒性反应或者以下时,可以恢复免疫抑制剂治疗,但是需要慎重<sup>[1]</sup>。

本例患者出现全身酸痛不适,伴头昏、头晕入院,血常规、降钙素原、淀粉酶、电解质、肝功能、心肌酶、肌红肌钙蛋白、甲状腺正常。肿瘤标志物 5 项(肺癌)、全身骨显像均未提示肿瘤进展。临床药师结合患者上述指标水平和文献资料判断患者建议选用糖皮质激素进行治疗(根据患者体重,每日给予泼尼松 1~2 mg/kg 或甲基泼尼松龙 1~2 mg/kg)。医师采纳临床药师建议。该患者用药期间,临床药师密切监测患者全身酸痛不适、头昏、头晕改善情况、电解质变化情况,同时需要密切监测患者是否出现有糖皮质激素相关不良反应。免疫抑制剂相关肾上腺皮质功能

减退需要长期激素替代治疗,目前临床观察的病例数较少,具体激素替代治疗需要多长时间,暂时没有定论,需要临床实践中长期随访疗效和追踪患者疾病的好转程度,因此患者的用药依从性对该类不良反应的治疗至关重要<sup>[7]</sup>。临床药师在治疗前详细地向患者及家属讲解免疫抑制剂相关肾上腺皮质功能减退的危险性、相关治疗方案,并强调患者需要长期激素替代治疗、定期复诊,根据检查结果调整糖皮质激素剂量。该患者若需恢复免疫抑制剂治疗,需要症状或者实验室指标恢复到 1 级毒性反应或者以下时谨慎使用。

总之,肾上腺皮质功能不全虽然是一种罕见的内分泌 irAE,但如果不及早发现,它是一种潜在的严重疾病,具有显著的发病率和死亡率。因此应排除肾上腺转移。肾上腺功能不全的其他原因包括糖皮质激素突然停药和与垂体炎相关的中枢性肾上腺功能不全。多数临床试验未能将肾上腺功能减退的病因严格区分为原发性或继发性,因此免疫检查点抑制剂相关原发性肾上腺皮质功能不全的真实发病率可能低于相关报道。在免疫检查点抑制剂上市后的临床应用,由于肾上腺皮质功能不全的发病比较隐匿,诊断原发性或继发性肾上腺皮质功能不全需要一定的检查支持,临床发生相关病例未报道等原因,使得真实世界中 ICPis 相关肾上腺皮质功能不全报道率低。查阅中国知网、万方、维普、PubMed 等数据库,虽有 PD-1 抑制剂致肾上腺皮质功能减退病例<sup>[24-26]</sup>,但数量较少。目前,未见卡瑞利珠单抗致肾上腺皮质功能减退病例报告,本文为首例报道。接受卡瑞利珠单抗治疗的患者应定期筛查和监测他们的皮质醇水平。在使用卡瑞利珠单抗治疗癌症时,最好咨询多学科的专家团队,包括肿瘤科、内分泌科、心内科等专科医生,为患者提供更好的医疗服务。

#### 参考文献

- [1] 周彩存,王洁,王宝成,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版)[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(4):217-235.
- [2] FIFE B T, BLUESTONE J A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways[J]. Immunol Rev,2008,224:166-182.
- [3] 戴冰,占美,徐珽. 激素预处理对非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂疗效和安全性影响的网状 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(15):6.
- [4] 张越雄,高玲娜. 免疫检查点抑制剂致甲状旁腺

- 功能减退并文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(2): 202-205.
- [5] 汪龙, 张莉, 朱玲娜, 等. 某院免疫检查点抑制剂超适应证用药分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(21): 2250-2254.
- [6] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [7] 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.
- [8] AGNESE B, PAOLA S, ALESSANDRO S, et al. Endocrine toxicities of antineoplastic therapy: The adrenal topic[J]. *Cancers (Basel)*, 2022 14(3): 593.
- [9] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: First global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
- [10] 吴君, 李妍, 王媛媛, 朱熙. 1 例免疫检查点抑制剂相关肾上腺皮质功能减退鳞癌患者的用药分析[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2785-2789.
- [11] 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.
- [12] 童南伟, 邢小平. 内科学: 内分泌科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 130.
- [13] 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, 2021: 12-19.
- [14] 牛志成, 王雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 7.
- [15] 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.
- [16] BARROSO-SOUSA R, BARRY W 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 Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.
- [17] 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.
- [18] BARNABEI A, CARPANO S, CHIEFARI A, et al. Case report: ipilimumab-induced panhypophysitis: An infrequent occurrence and literature review[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 582394.
- [19] LU J, LI L, LAN Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7503-7515.
- [20] GROUTHIER V, LEBRUN-VIGNES B, MOEY M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated primary adrenal insufficiency: WHO vigiBase report analysis[J]. *Oncologist*, 2020, 25(8): 696-701.
- [21] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
- [22] HAANEN JBAG, CARBONNEL 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): iv119-142.
- [23] 吴永忠, 吴绮楠, 蒲丹岚, 等. 免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应急症处理中国专家共识[J/OL]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(1): 1-12.
- [24] 付子仪, 谢婷婷. 信迪利单抗致免疫相关肾上腺皮质功能减退 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(1): 66-68.
- [25] 孟德辉, 王伟兰. 帕博利珠单抗致原发性肾上腺功能减退 1 例及文献分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(1): 107-110.
- [26] 龙玉成, 周飞, 杨兆军, 等. 替雷利珠单抗致继发性肾上腺皮质功能减退症 1 例[J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(6): 374.

(收稿日期: 2023-02-03 修回日期: 2023-05-14)