

论著·临床研究

信迪利单抗致多个内分泌腺功能异常 1 例并文献复习

竺晶¹, 谢骥², 武慧敏³, 胡晓霞^{1△}

(兰州大学第二医院:1. 老年病科;2. 肿瘤内科;3. 儿科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] 该院收治 1 例胃癌患者使用信迪利单抗治疗 4 个周期后停药, 停药 2 个月后又出现偏侧躯体皮疹, 3 个月后又出现乏力、恶心、颜面部及双下肢水肿、顽固性低钠血症, 完善实验室检查后诊断为苔藓样药疹、孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症合并原发性甲状腺功能减退症。给予糖皮质激素及左旋甲状腺素钠生理剂量替代治疗、卤米松软膏外用后, 患者临床症状改善、皮疹逐渐消退, 复查电解质、皮质醇及甲状腺激素均正常。接受程序性死亡蛋白 1 抑制剂治疗的患者出现皮疹、乏力、恶心、全身水肿及顽固性低钠血症, 要警惕皮肤及内分泌免疫相关不良事件的可能, 应早诊断、早治疗, 提高患者的生活质量。

[关键词] 程序性死亡蛋白 1 抑制剂; 信迪利单抗; 胃癌; 药物不良反应; 内分泌腺功能异常; 文献复习

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.015

中图法分类号:R979.1;R58

文章编号:1009-5519(2023)21-3669-06

文献标识码:A

A case of multiple endocrine gland dysfunction caused by sintilimab and literature review

ZHU Jing¹, XIE Ji², WU Huimin³, HU Xiaoxia^{1△}

(1. Department of Geriatrics; 2. Department of Medical Oncology; 3. Department of Pediatrics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[Abstract] This hospital admitted a patient with gastric cancer who was treated with sintilimab for four cycles and then stopped taking the drug. After stopping taking the drug for two months, the patient developed a lateral body rash, and after three months, fatigue, nausea, edema of face and lower limbs, and intractable hyponatremia occurred. After completing laboratory examination, he was diagnosed as lichenoid drug eruption, isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency complicated with primary hypothyroidism. The clinical symptoms of the patient were improved and the rash gradually subsided after the physiological dose replacement therapy of glucocorticoid and levothyroxine sodium and the external use of halometasone ointment, and the electrolytes, cortisol and thyroid hormones were normal after reexamination. If patients receiving programmed death protein 1 inhibitor treatment develop rash, fatigue, nausea, edema and refractory hyponatremia, it is necessary to be alert to the possibility of adverse events related to skin and endocrine system, early diagnosis and treatment, and improve the quality of life of patients.

[Key words] Programmed death protein 1 inhibitor; Sintilimab; Gastric cancer; Adverse drug reactions; Endocrine gland dysfunction; Literature review

程序性死亡蛋白 1(PD-1)抑制剂是免疫检查点抑制剂的一种,其通过克服体内的免疫抑制,重新激活自身免疫细胞来杀伤肿瘤,是一种全新的抗肿瘤药物,这些药物通过精确攻击癌细胞从而减少药物不良反应。但这类药物可能造成体内的 T 淋巴细胞过度激活,从而产生特有的不良反应——免疫相关不良反应,可涉及消化系统、呼吸系统、内分泌系统、皮肤等,皮肤不良反应以皮疹和瘙痒多见,甲状腺炎和垂体炎是常见的内分泌免疫相关不良事件^[1],而孤立性促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏症(IAD)比较罕见^[2]。目前,已有与纳武利尤单抗^[3-6]、帕博利珠单抗^[7-8]、阿替利珠单抗^[9]、信迪利单抗^[10]治疗相关的 IAD,大多数

发生在治疗过程中。本院收治 1 例胃癌术后患者停用信迪利单抗后出现皮肤苔藓样药疹、IAD 合并原发性甲状腺功能减退症(甲减)的病例,现将其临床资料报道如下,并进行相关文献复习,旨在提高临床医生对免疫检查点抑制剂导致的罕见病的诊治水平。

1 临床资料

患者,男,53 岁。因乏力、恶心、水肿 3 个月,加重 1 周于 2020 年 12 月 7 日收入院。2019 年 8 月因便血就诊,行胃镜检查并取活检,结果提示胃癌。2019 年 9 月在本院普外科行胃次全切除术,术后病理提示溃疡型中分化腺癌。2019 年 10 月至 2020 年 3 月行 6 个周期替吉奥+奥沙利铂+阿帕替尼方案化疗,过程顺利。

2020 年 3 月开始使用信迪利单抗注射液治疗(200 mg 静脉输注,每 3 周 1 次),治疗 4 个周期后停药。停药 2 个月后(2020 年 8 月)患者出现左侧躯体皮疹,外用炉甘石洗剂治疗后皮疹未见明显好转。停药 3 个月后(2020 年 9 月)出现乏力、恶心、颜面部及双下肢水肿,查电解质提示钠离子(Na^+)134.1 mmol/L、氯离子(Cl^-)91.0 mmol/L、钾离子(K^+)4.50 mmol/L、血糖 4.94 mmol/L、全腹增强 CT 检查均未见明显异常,未予以治疗。2020 年 11 月 30 日因乏力、恶心、水肿症状加重就诊于本院急诊科,查血常规:白细胞、中性粒细胞及淋巴细胞百分比、红细胞、血红蛋白均正常,嗜酸粒细胞百分比 8%;电解质: Na^+ 122.0 mmol/L、 Cl^- 90.0 mmol/L、 K^+ 4.65 mmol/L;肝功能:谷丙转氨酶(ALT)367 U/L、谷草转氨酶(AST)354 U/L;尿常规:尿比重 1.004。给予多烯磷脂酰胆碱 456 mg、每天 3 次保肝,10%氯化钠多次静脉输注治疗后 ALT、AST 逐渐下降,但低钠、低氯仍未纠正;同时,甲状腺功能检查提示甲状腺功能减退,为进一步诊治遂收入院。患者既往无高血压、糖尿病及甲状腺疾病等慢性病史。入院查体:体温 36.1 °C,脉搏 73 次/分,呼吸频率 18 次/分,血压 101/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),体重 80 kg,左侧前胸壁、侧胸壁、背部、左手及左下肢散在皮疹,高出皮面,部分皮疹伴色素沉着。见图 1。患者颜面部水肿,睑结膜无苍白,双侧甲状腺未触及肿大,心、肺、腹未见明显异常,双下肢水肿。实验室检查: Na^+ 132.0 mmol/L、 Cl^- 98.0 mmol/L、 K^+ 4.04 mmol/L;血糖 3.68 mmol/L;淋巴细胞百分比 57%,嗜酸粒细胞百分比 7%;尿比重 1.010;ALT 283 U/L、AST 257 U/L;自身抗体、肝炎病毒检测均为阴性;皮质醇(COR)节律(08:00-16:00-24:00)<1.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ -<1.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ -<1.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (参考区间:5.0~25.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、ACTH 节律(08:00-16:00-24:00)<5.0 pg/mL-<5.0 pg/mL-<5.0 pg/mL(参考区间:0~46.0 pg/mL)、促甲状腺激素(TSH)>150.000 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ (参考区间:0.380~4.340 $\mu\text{IU}/\text{mL}$)、游离甲状腺素(FT_4)0.79 pmol/L(参考区间:10.44~24.38 pmol/L)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)1.50 pmol/L(参考区间:2.77~6.31 pmol/L)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)0.24 nmol/L(参考区间:

1.01~2.96 nmol/L)、甲状腺素(T_4)0.10 nmol/L(参考区间:54.40~161.20 nmol/L)、甲状腺球蛋白(TG)35.00 ng/mL(参考区间:0.83~68.00 ng/mL)、TG 抗体(ATG-Ab)<15.00 U/mL(参考区间:0~60.00 U/mL)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)39.30 U/mL(参考区间:0~60.00 U/mL)、醛固酮 84.96 pg/mL、肾素活性 1.37 ng/(mL·h)。泌乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(TSTO)、孕酮(PRGE)、生长激素(GH)均在正常范围。影像学检查:心电图、心脏彩色多普勒超声(彩超)均未见异常。甲状腺彩超:甲状腺体积正常,回声均匀。垂体磁共振、肾上腺 CT 检查均未见明显异常。左下肢皮损皮肤活检提示苔藓样药疹。见图 2。

结合病史及实验室检查结果考虑为 PD-1 抑制剂导致的皮肤苔藓样药疹、IAD 合并原发性甲减和药物性肝损。给予氢化可的松每天 100 mg 静脉输注,患者恶心、乏力症状减轻,血压升高至 120/70 mm Hg 左右,逐渐恢复进食,激素剂量逐渐减量,停用静脉激素后改为氢化可的松 08:00 20 mg、16:00 10 mg 口服维持治疗。患者恶心、乏力症状好转后加用左旋甲状腺素钠补充甲状腺激素治疗,剂量逐渐增加至 100 μg ,每天 1 次。继续口服多烯磷脂酰胆碱 456 mg、每天 3 次保肝治疗。左侧躯体皮损处给予卤米松软膏外用涂抹,每天 2 次,皮损逐渐消退。保肝治疗及激素替代治疗 2 周余后复查 Na^+ 142.0 mmol/L、 Cl^- 105.0 mmol/L、 K^+ 4.14 mmol/L;淋巴细胞百分比 34%,嗜酸性粒细胞百分比 1%;尿比重 1.016;ALT 61 U/L、AST 58 U/L。1 个月后复查 Na^+ 146.0 mmol/L、 Cl^- 108.0 mmol/L;淋巴细胞百分比 26%,嗜酸粒细胞百分比 3%;血糖 4.17 mmol/L;尿比重 1.022;COR 16.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (服用氢化可的松后)、ACTH < 5.0 pg/mL、TSH 4.127 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 、 FT_4 17.48 pmol/L、 FT_3 6.07 pmol/L。实验室检查结果及内分泌激素水平变化见表 1、2。嘱患者定期门诊随访,激素替代治疗剂量未调整,5 个月后复查除 ACTH<5 pg/mL 外,垂体其他激素水平、垂体影像学、甲状腺功能、电解质、血常规、血糖均正常。目前仍在门诊规律随访。

表 1 实验室检查结果

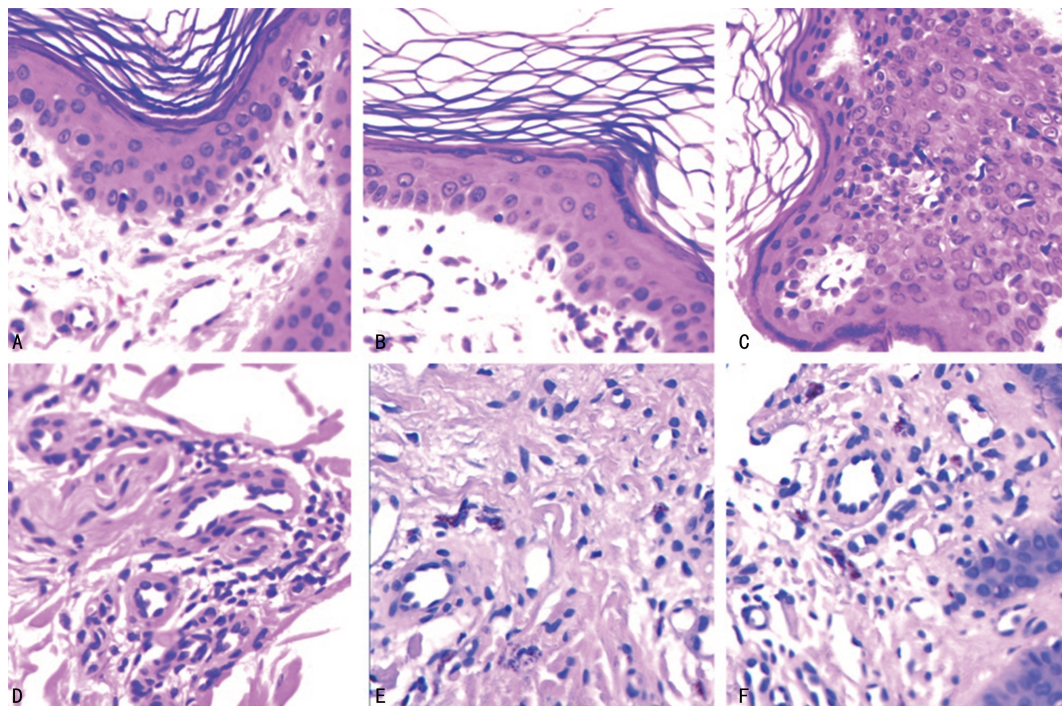
时间	尿比重	Na^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	中性粒细胞百分比 (%)	淋巴细胞百分比 (%)	嗜酸粒细胞百分比 (%)
2020 年 2 月 5 日	—	140.0	101.0	3.77	5.60	58	30	3
2020 年 3 月 31 日	1.026	136.7	101.1	3.84	—	45	43	3
2020 年 9 月 8 日	—	134.1	91.0	4.50	4.94	47	38	6
2020 年 11 月 30 日	1.004	122.0	90.0	4.65	3.98	44	42	8
2020 年 12 月 7 日	1.010	132.0	98.0	4.04	3.68	31	57	7
2020 年 12 月 25 日	1.016	142.0	105.0	4.14	—	57	34	1
2021 年 1 月 26 日	1.022	146.0	108.0	4.30	4.17	63	26	3
2021 年 5 月 17 日	—	142.1	106.0	4.25	4.34	76	14	2

注:—表示未检测。



注: A. 左侧胸壁及腹部皮疹; B. 左侧背部皮疹; C. 左侧侧胸壁皮疹; D. 左手部皮疹; E. 左下肢皮疹; F. 左下肢局部皮疹。

图 1 左侧躯体皮损情况



注: A. 局灶性角化不全(200×); B. 颗粒层局灶性中断(200×); C. 淋巴细胞进入表层上皮(100×); D. 血管周围浸润(100×); E. 色素失禁症(100×); F. 表皮真皮交界处模糊不清, 液化变性, 真皮乳头层炎症带(100×)。

图 2 皮肤病理活检(苏木精-伊红染色)

表 2 内分泌激素水平变化

检测项目	2020 年 12 月 8 日	2020 年 12 月 25 日	2021 年 1 月 26 日	2021 年 5 月 17 日	参考区间
T3(nmol/L)	0.24	—	1.41	1.28	1.01~2.96
T4(nmol/L)	0.10	—	89.00	69.20	54.40~161.20
FT3(pmol/L)	1.50	1.59	6.07	4.88	2.77~6.31
FT4(pmol/L)	0.79	1.78	17.48	15.24	10.44~24.38
TSH(μ IU/mL)	>150.000	>150.000	4.127	1.726	0.380~4.340

续表 2 内分泌激素水平变化

检测项目	2020 年 12 月 8 日	2020 年 12 月 25 日	2021 年 1 月 26 日	2021 年 5 月 17 日	参考区间
TG(ng/mL)	35.00	—	3.32	2.56	0.83~68.00
ATG-Ab(U/mL)	<15.00	—	30.10	16.90	0~60.00
TPO-Ab(U/mL)	39.30	—	50.90	<28.00	0~60.00
LH(mIU/mL)	2.840	—	2.810	3.810	1.500~9.300
FSH(mIU/mL)	2.870	—	6.190	5.750	1.400~18.100
PRL(ng/mL)	10.87	—	5.38	6.49	2.10~17.70
E2(pg/mL)	29.25	—	16.30	—	0~39.80
TSTO(ng/dL)	343.08	—	382.05	365.40	86.98~780.00
PRGE(ng/mL)	0.080	—	0.050	—	0.280~1.220
GH(ng/mL)	1.14	—	0.72	1.62	0.06~5.00
IGF-1(ng/mL)	42.70	—	158.00	211.00	55.00~328.00
服药后 1 h COR ^a (μg/dL)	<1.0	11.1	16.7	14.3	5.0~25.0
ACTH ^a (pg/mL)	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	0~46.0

注:—表示未检测;^a在 08:00 时测得的数据。

2 讨论

IAD 是一种罕见疾病,由 STEINBERG 于 1954 年首次报道,其特征是继发性肾上腺皮质功能不全,COR 生成减少或缺失,垂体除 ACTH 外其他激素水平正常,其诊断需排除长期使用糖皮质激素、垂体瘤切除术后、肿瘤转移破坏垂体等情况^[11]。张颖等^[12]报道我国仅有 30 多例,没有相关的流行病学调查,具体发病机制不明确,主要与特异性自身免疫过程相关。免疫检查点抑制剂相关 IAD 较少见,在回顾性队列研究中发病率仅为 0.87%^[13]。已有 PD-1 抑制剂导致 IAD 的相关文献报道,主要与纳武利尤单抗相关^[14-17]。

信迪利单抗为重组全人源免疫球蛋白 G 型程序性死亡蛋白-1 单克隆抗体,属于我国创新药物,2018 年 12 月在我国上市,目前,已有其导致免疫相关不良事件的文献报道。垂体炎是免疫检查点抑制剂治疗中最常见的内分泌不良反应之一,其表现为存在一种或多种垂体激素缺乏,最常见的是 TSH、ACTH、FSH、LH 缺乏,垂体后叶激素缺乏极为罕见^[18]。PD-1 抑制剂诱发垂体炎的发生率仅为 0.4%,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,30% 以上的患者可表现为垂体体积中度增大,有时伴有垂体柄增粗,但垂体磁共振检查正常并不能完全排除垂体炎的诊断^[18]。垂体细胞的特异性自身免疫,如自身抗体的存在与 IAD 的发生密切相关,已有文献报道在 IAD 患者中检测到了抗 ACTH 抗体^[19]。在接受尸检的 IAD 患者中可观察到垂体淋巴细胞浸润,这也支持了细胞免疫在 IAD 的发生、发展中发挥作用这一观点^[20-21]。回顾本例患者的临床资料,在使用 PD-1 抑制剂后出现 IAD,垂体影像学检查正常,无创伤史,考虑为 PD-1 抑制剂诱发的垂

体炎导致 IAD 的发生。

IAD 患者临床表现无特异性,如乏力、食欲减退、体重减轻等,因此,不易进行鉴别诊断^[22]。其血液生化分析也可能提示轻度低血糖、贫血、淋巴细胞增多、嗜酸粒细胞增多和低 Na⁺血症^[23]。通过整理本例患者的实验室检查结果发现,在出现临床症状前血 Na⁺水平已存在缓慢进行性下降,在出现临床非特异性症状时伴顽固性低钠血症,与文献报道的纳武利尤单抗诱导的 IAD 患者在出现临床症状前血 Na⁺水平缓慢进行性下降一致^[24],提示早期观察血 Na⁺水平有利于尽早发现 IAD 的存在。针对本例患者肿瘤术后出现顽固性低钠血症需与抗利尿激素分泌不当综合征相鉴别,本例患者血 Na⁺水平低,但血渗透压在正常范围,完善实验室检查诊断 IAD 后仅补充氢化可的松治疗,未限制患者饮水量的情况下患者尿比重上升至正常,血 Na⁺、Cl⁻恢复至正常范围,排除了抗利尿激素分泌不当综合征。值得注意的是,本例患者在血 Na⁺缓慢进行性下降的同时血嗜酸粒细胞比率缓慢升高,糖皮质激素治疗后血 Na⁺水平升高,嗜酸粒细胞比率下降,提示嗜酸粒细胞比率增高可能也有助于 IAD 的诊断。

免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能障碍发生率为 6%~20%,PD-1 抑制剂治疗引发甲状腺功能紊乱最常见,发病率为 5%~10%,部分患者经历短暂的甲状腺毒症期(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,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^[18]。OSORIO 等^[25]发现,使用 PD-1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者中 80% 的甲状腺功能异常者 TPO-Ab 和(或)TG-Ab 阳性,反而是甲状腺自身抗体导致甲状腺功能异常,还是甲状腺炎过程中甲状腺的体液免疫反应导致

抗体阳性,目前尚不清楚。而另一项使用 PD-1 抑制剂治疗的晚期癌症患者的研究结果显示,14% 的患者发生了免疫相关甲状腺不良反应,其中 54% 的患者发生了甲状腺炎,发生甲状腺炎的患者中 57% 的患者痊愈,43% 的患者出现临床或亚临床甲状腺功能减退,只有少数患者(31%) TPO-Ab 呈阳性,PD-1 抑制剂导致甲状腺破坏的机制似乎是独立于甲状腺自身抗体的,可能是由 T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞或单核细胞介导的免疫损伤所致^[26]。本例患者从临床表现及甲状腺彩超检查均未发现甲状腺炎向原发性甲减的转变,且甲状腺自身抗体均为阴性。施云等^[27]报道了 1 例 PD-1 抑制剂导致继发性肾上腺皮质功能减退合并原发性甲状腺功能减退病例,其甲状腺抗体同样为阴性。因并未对本例患者甲状腺功能进行系统追踪,所以,尚不能明确患者在发生甲状腺功能减退前是否存在短暂的甲状腺毒症期。PD-1 抑制剂的 2 种最常见的不良反应为皮疹和瘙痒^[28],发病机制仍不清楚,皮肤症状出现的时间从 3 d 至 13 个月不等^[29]。目前,已有文献报道,PD-1 抑制剂治疗后发生了组织病理学特征为苔藓样界面性皮炎的丘疹性苔藓样药疹^[30-31],可表现为脓疱、丘疹和斑块。PD-1 抑制剂治疗恶性肿瘤后平均 42 d 可出现苔藓样皮炎,病变多发生在四肢和躯干^[32]。病理检查可表现为带状淋巴细胞浸润、角化过度、颗粒层及棘层增厚、角化不良等;可伴有明显的表皮增生;也可表现为角化不全、海绵状水肿、皮肤附属器/血管周围炎症和嗜酸粒细胞浸润^[33]。本例患者使用 PD-1 抑制剂治疗后出现偏侧躯体皮疹伴瘙痒,皮疹高出皮面伴色素沉着,未超过前后正中轴,病理检查除色素失禁症及表皮真皮交界不清外,还有苔藓样药疹更具有特点的病理改变,如局灶性角化不全、颗粒层断裂、淋巴细胞进入表皮上层、血管周围浸润等。与文献报道不一致的是本例患者皮肤活检未见明显嗜酸粒细胞浸润,考虑与皮疹出现时间较长,进行皮肤活检时病变逐渐好转,缺乏部分病理变化相关。但本例患者为何出现偏侧躯体皮疹尚不清楚,具体机制尚有待于进一步研究。

综上所述,PD-1 抑制剂可能会导致多个内分泌腺功能异常、皮肤苔藓样药疹及药物性肝损害。IAD 缺乏特异性临床表现,顽固性低钠血症和嗜酸粒细胞增多可能是早期线索。IAD 合并原发性甲减时容易被甲减症状所迷惑,补充甲状腺激素早于 COR 时易出现加快 COR 代谢诱发的肾上腺危象,危及患者生命。因此,PD-1 抑制剂引起内分泌系统一种腺体损伤时,需考虑是否合并其他腺体的自身免疫损伤。由于免疫检查点抑制剂的作用持续时间很长,建议对接受治疗的患者重视内分泌相关激素的检查,治疗过程中及停药后定期复查内分泌激素水平,若出现原发病不能解释的乏力、恶心、水肿、顽固性低钠血症,要警惕 IAD 及合并原发性甲减的可能。同时,还需监测血

Na⁺ 水平进行性下降、嗜酸粒细胞百分比逐渐升高患者的 ACTH、COR 水平,早诊断、早治疗,提高免疫检查点抑制剂相关罕见疾病的诊治水平,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] NARAHIRA A, YANAGI T, CHO K Y, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with nivolumab therapy[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(4): e70.
- [2] 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.
- [3] OHARA N, OHASHI K, FUJISAKI T, et al. Isolated adrenocorticotropin deficiency due to nivolumab induced hypophysitis inpatient with advanced lung adenocarcinoma: A case report and literature review[J]. *Intern Med*, 2018, 57(4): 527-535.
- [4] TAKEBAYASHI K, UJIE A, KUBO M, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and severe hypercalcemia after destructive thyroiditis in a patient on nivolumab therapy with a malignant melanoma[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(4): 358-362.
- [5] ISHIKAWA M, OASHI K. Case of hypophysitis caused by nivolumab[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(1): 109-110.
- [6] 冀笑燕, 金鹏, 王清泉. 程序性死亡蛋白 1 抑制剂导致自身免疫性垂体炎 1 例[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(3): 321-324.
- [7] BEKKI T, TAKAKURA Y, KOCHI M, et al. Case of isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by pembrolizumab[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(1): 200-206.
- [8] TANAKA S, KUSHIMOTO M, NISHIZAWA T, et al. Isolated ACTH deficiency during single-agent pembrolizumab for squamous cell lung carcinoma: A case report[J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2020, 6: 1.
- [9] KANIE K, IGUCHI G, BANDO H, et al. Two cases of atezolizumab-induced hypophysitis[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 2(1): 91-95.
- [10] 刘英晓, 杨亚超, 苏丽清, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂治疗肝胆管癌诱发多个内分泌腺功能异常及血液学不良反应一例并文献复习[J]. *肿*

瘤研究与临床, 2021, 33(11):861-863.

- [11] TANEI T, EGUCHI Y, YAMAMOTO Y, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with Hashimoto's disease and thyroid crisis triggered by head trauma. Case report[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2012, 52(1):44-47.
- [12] 张颖, 顾鸣宇, 姚莉莉, 等. 成人孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症三例[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(9):776-777.
- [13] PERCIK R, SHLOMAI G, TIROSH A, et al. Isolated autoimmune adrenocorticotrophic hormone deficiency: From a rare disease to the dominant cause of adrenal insufficiency related to check point inhibitors[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(2):102454.
- [14] TAKENO A, YAMAMOTO M, MORITA M, et al. Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: A case report[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1):25.
- [15] SATO Y, TANAKA Y, HINO M, et al. A case of nivolumab-induced isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency[J]. *Respir Med Case Rep*, 2019, 26:223-226.
- [16] FURUBAYASHI N, NEGISHI T, UOZUMI T, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency potentially induced by nivolumab following pseudo-progression in clear cell renal cell carcinoma: A case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(2):304-308.
- [17] SEKI T, YASUDA A, OKI M, et al. Secondary adrenal insufficiency following nivolumab therapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2017, 42(3):115-120.
- [18] 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*, 2021, 37(1):1-16.
- [19] SAUTER N P, TONI R, MCLAUGHLIN C D, et al. Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an autoantibody to a corticotroph antigen that is not adrenocorticotropin or other proopiomelanocortin-derived peptides[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70(5):1391-1397.
- [20] KUBO S, KITAMURA O, ORIHARA Y, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: An autopsy case of adrenal crisis. A case report[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 1997, 18(2):202-205.
- [21] RICHTSMEIER A J, HENRY R A, BLOOD-WORTH J M, et al. Lymphoid hypophysitis with selective adrenocorticotrophic hormone deficiency[J]. *Arch Intern Med*, 1980, 140(9):1243-1245.
- [22] SZNOL M, POSTOW M A, DAVIES M J, 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.
- [23] OHARA N, KOBAYASHI M, TUCHIDA M, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and primary hypothyroidism in a patient undergoing long-term hemodialysis: A case report and literature review[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21:e922376.
- [24] TAKAYA K, SONODA M, FUCHIGAMI A, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab in a patient with metastatic lung cancer[J]. *Intern Med*, 2017, 56(18):2463-2469.
- [25] OSORIO J C, NI A, CHAFT J E, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3):583-589.
- [26] DELIVANIS D A, GUSTAFSON M P, BORN-SCHLEGL 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.
- [27] 施云, 沈敏, 刘坤钰, 等. 一例 PD-1 抑制剂相关自身免疫性多内分泌腺综合征的诊治及文献复习[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(12):1070-1073.
- [28] OSEPH R W, CAPPEL M, GOEDJEN B, et al. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(1):18-22.
- [29] SIEGEL J, TOTONCHY M, DAMSKY W, et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death and anti programmed cell death ligand immunotherapy[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(10):1128-1136.

- (4):535-537.
- [9] 赵艳,胡玉丽,刘艳敏,等. 2013 年襄阳市院前急救流行病学研究[J]. 临床急诊杂志,2014,15(11):693-694.
- [10] 张杰,孙卉,木丽华,等. 昆明市院前急救患者流行病学的调查[J]. 昆明医科大学学报,2022,43(3):108-112.
- [11] 刘亭亭,夏东. 9 612 例院前急救患者流行病学分析[J]. 中国社会医学杂志,2021,38(6):711-715.
- [12] 鄢涛,刘小琴,谢雯雯,等. 院前急救救护车空返 7 589 例调查分析[J]. 西部医学,2017,29(12):1688-1690.
- [13] 叶泽兵,田军章,李双明,等. 广州市海珠区 2013 年至 2017 年院前急救患者疾病谱及流行病学变化[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版),2020,13(5):364-366.
- [14] 张婷婷. 2011—2015 年乌鲁木齐市院前急救患者疾病谱及分布特征研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [15] 郎雪梅,刘朝普,冉小琼,等. 重庆市急救医疗中心 72 816 例院前急救病例流行病学调查分析[J]. 创伤外科杂志,2022,24(7):499-503.
- [16] NAKAO S,KATAYAMA Y,KITAMURA T, et al. Epidemiological profile of emergency medical services in Japan: A population-based descriptive study in 2016[J]. *Acute Med Surg*, 2020,7(1):e485.
- [17] 李子倩,张启明,齐大勇. 2016—2020 年辽宁省锦州市院前急救患者疾病谱特征分析[J]. 山西医药杂志,2022,51(3):270-272.
- [18] 姜钰,吴新宝. 我国创伤流行病学的现状与未来[J]. 中华创伤骨科杂志,2014,16(2):165-168.
- [19] 杨万广,李德剑,崔宗朝,等. 郑州市院前急救患者疾病谱分布与院前创伤流行病学调查[J]. 河南医学研究,2020,29(10):1736-1739.
- [20] 陈敏,王仕豪,方利,等. 上海市奉贤区 13233 例院前急救疾病谱分析[J]. 中国急救医学,2019,39(6):597-600.
- [21] 宋瑞娟. 长治地区因意外伤害住院儿童流行病学特征及疾病负担研究[D]. 太原:山西医科大学,2014.
- [22] HITTI E,GEHA M,HADID D, et al. The disease spectrum of adult patients at a tertiary care center emergency department in Lebanon [J]. *PLoS One*,2019,14(5):e216740.
- [23] 王薇,王长远,王晶. 急诊危重症患者流行病学分析及疾病谱特点:附北京市 1 家医院 2017 年 3 176 例急诊病例分析[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(10):987-990.
- [24] 刘学芳,李海艳,韩自华,等. 新型冠状病毒肺炎疫情下银川 120 院前急救疾病谱对比研究[J]. 宁夏医学杂志,2022,44(3):283-285.
- [25] DALAKISHVILI S,BAKURADZE N,GUGUNISHVILI M, et al. Pre-hospital emergency medical services for elderly population in Tbilisi[J]. *Georgian Med News*,2016(253):85-89.
- [26] 夏文远,谭兴起,潘小明,等. 2015—2020 年无锡地区院前急救患者疾病谱及分布特征[J]. 公共卫生与预防医学,2022,33(1):100-102.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-08-15)

(上接第 3674 页)

- [30] SHI V J,RODIC N,GETTINGER S, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy[J]. *J Cutan Pathol*,2016,43(4):339-346.
- [31] KRATZSCH D,SIMON J C,ZIEMER M. Lichen planus-like drug eruption on anti-PD-1 therapy[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*,2017,15(12):1238-1240.
- [32] TETZLAFF M T,NAGARAJAN P,CHON S, et al. Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy: A detailed examination of the clinicopathologic features [J]. *Am J Dermatopathol*,2017,39(2):121-129.
- [33] 斯晓燕,何春霞,张丽,等. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(10):639-644.

(收稿日期:2023-03-04 修回日期:2023-08-02)