

文章编号 1006-8147(2021)04-0427-04

综述

## 免疫检查点抑制剂相关内分泌代谢疾病

宋嘉 综述,付蓉 审校

(天津医科大学总医院血液内科,天津 300052)

**摘要** 免疫检查点抑制剂是一种新型抗肿瘤药物,主要应用在部分实体肿瘤及血液系统肿瘤,在临床上取得了显著的疗效。免疫检查点抑制剂目前主要有程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂、程序性细胞死亡1配体(PD-L1)抑制剂及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CLAT-4)抑制剂等,主要通过增强T细胞免疫活性从而达到抗肿瘤作用。PD-1和PD-L1抑制剂都是IgG的单克隆抗体,都是由两条轻链和两条重链组成。上半部分称为可变区,与抗原结合,决定药物的药效。下半部分与体内的半衰期有关,是体内主要清除的片段。免疫检查点抑制剂在治疗肿瘤的同时,也对内分泌代谢系统产生影响:包括诸如PD-1抗体相关甲状腺功能异常、PD-1抗体相关糖尿病、CTLA4抗体相关性垂体炎等。

**关键词** 免疫检查点抑制剂;内分泌疾病;代谢性疾病

**中图分类号** R781.4

**文献标志码** A

目前已有数个免疫检查点抑制剂(ICI)被批准用于治疗不同的晚期实体瘤:如以ipilimumab为代表的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)抑制剂;以nivolumab和pembrolizumab为代表的程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂;以及以atezolizumab、avelumab、durvalumab为代表的程序性细胞死亡1配体1(PD-L1)抑制剂。另外,ipilimumab联合nivolumab已经被批准用于治疗晚期黑色素瘤。目前,临床研究证明对ICI治疗有临床反应的癌症种类仍在不断增加,证明ICI在肿瘤领域有着极其广阔的应用前景<sup>[1]</sup>。

免疫检查点分子在调节免疫反应中具有重要功能:在与配体结合后,这些蛋白可以启动抑制或刺激通路,从而调节T细胞功能。CTLA-4和PD-1在维持对自身抗原的免疫耐受、预防自身免疫性疾病中发挥关键作用。因此,ICI在发挥细胞抗肿瘤作用的同时,也可引发不同器官系统的自身免疫样反应,一般称为免疫相关不良事件(irAEs)。临床上发现,应用ICI治疗后患者的内分泌代谢系统最易受累。

### 1 ICI概述

PD-1和PD-L1抑制剂都是IgG的单克隆抗体(单抗),都是由两条轻链和两条重链组成。上半部分称为可变区,与抗原结合,决定药物的药效。下半部分与体内的半衰期有关,是体内主要清除的片段。PD-1抗体都是IgG4抗体,糖基化部分与自然杀伤(NK)细胞或巨噬细胞结合,启动抗体依赖的细胞介

导的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(CDC)作用,杀死肿瘤细胞。PD-L1抗体是IgG1单克隆抗体,也具有ADCC和CDC作用。研究者进行了FcγR段的改良,去掉了ADCC和CDC作用。只有avelumab保留了ADCC和CDC作用<sup>[2]</sup>。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准上市的ICI包括PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂,其中PD-1抑制剂包括nivolumab、pembrolizumab,PD-L1抑制剂包括atezolizumab、durvalumab。我国已经批准的PD-1抑制剂有特瑞普利单抗、信迪利单抗和替雷利珠单抗。FDA批准的抗体大多是IgG1抗体,自从PD-1抗体出现后,就出现了IgG4的抗体。以前的抗体如Avastin都是与肿瘤表面的抗原结合,起到信号转导阻滞作用。另一方面,下半段抗体的糖基化会与NK细胞或巨噬细胞结合,启动ADCC和CDC作用,杀死肿瘤细胞。所以抗体的ADCC作用越强,其活性就越强。而PD-1抗体是针对T细胞表面的抗原,因为不希望T细胞被抗体结合的免疫细胞杀死,所以不能采用IgG1单抗,只能采用IgG4单抗。IgG4抗体无ADCC和CDC作用,其缺点是不稳定,必须进行后续的加工修饰。另外,IgG2和IgG4不容易产生抗体,所以PD-1抗体的使用剂量比PD-L1抗体的剂量低很多。而PD-L1抗体是IgG1抗体,针对的是表达在肿瘤细胞上的抗原,容易产生抗抗体,所以需要更多的剂量来弥补产生的抗抗体。

目前国内批准批准的PD-1抗体都是IgG4抗体,而且都进行了后续的加工——S228P的修饰,这些是没有差异的。PD-L1抗体是IgG1单抗,具有ADCC和CDC作用。PD-1的IgG4抗体S228P修饰:通过

**基金项目** 天津市科技计划项目(20YFZCSY00060)

**作者简介** 宋嘉(1972-),男,副主任医师,博士,研究方向:淋巴瘤骨髓瘤等恶性血液系统肿瘤的诊治及造血干细胞移植;通信作者:付蓉,E-mail:florai.vip@sina.com。

将高亲和力的小鼠抗人 PD-1 抗体的可变区序列移植到含有稳定 S228P Fc 突变的人 IgG4- $\kappa$  同种型框架上,产生帕博利珠单抗。帕博利珠单抗在 228 位用丝氨酸代替脯氨酸,这种突变能稳定链间二硫键的形成,阻止 Fab 臂交换,克服 IgG4 不稳定性引起免疫治疗临床疗效和毒性的不可预测性。

CTLA-4 是一种跨膜蛋白质,表达于活化的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,与 T 细胞表面的协同刺激分子受体 (CD28) 具有高度的同源性。CTLA-4 主要通过中止激活的 T 细胞反应、介导 Treg 的抑制功能发挥免疫抑制作用。而 CTLA-4 抑制剂是 IgG1 的单抗,通过结合 CTLA-4 来减少调节性 T 细胞,激活 T 细胞免疫反应,发挥抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。目前获批上市的 CTLA-4 抗体只有 BMS 的 ipilimumab,2011 年获 FDA 批准用于治疗黑色素瘤。

PD-1 抗体药物没有经过体表面积和体重校正的给药,因此个体差异大,大概是 70 倍左右。因此抗体类药物的使用都是超剂量才能使所有患者达到有效的药物暴露。

个体差异大的原因:(1)年龄:年龄大的患者淋巴循环慢,药物很难浸入组织。因此需要耐心等待疗效的出现和毒性清除。(2)合并疾病(炎症、局部贫血)破坏内皮细胞,增加药物通透性和分布。一旦出现炎症,停止给药是明智选择。局部贫血也可以增加药物局部的渗透率,如与血管靶向药物联用时,使抗体药物在肿瘤部位的蓄积更多。发热、感染使抗体代谢加快。(3)免疫原性:是影响药物清除最主要的方式,与药物的质量相关。如果临床使用时配置后是混浊的或有沉淀的情况,表明抗体间形成了二聚体或三聚体,很容易产生抗抗体,不能使用。(4)给药间隔越频繁,越容易产生抗抗体。因此抗体类药物大剂量长间隔给药,也是为了避免产生抗抗体。(5)药物杂质和质量都会影响抗抗体的产生。

## 2 ICI 相关内分泌代谢疾病

**2.1 PD-1、PD-L1 抑制剂相关性甲状腺功能异常** 使用 PD-1 抗体的患者中约 39.0%~54.2%可出现免疫相关不良事件。甲状腺病变是抗肿瘤免疫治疗中最常见的治疗相关内分泌疾病。PD-1 抗体治疗常见甲状腺相关疾病包括:甲状腺功能减退症,发生率为 3%~22%(平均发生率接近 5.9%);甲状腺功能亢进症,发生率为 1%~11%(平均 1.0%~4.7%)。其临床表现即为甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症的疾病表现。抗 PD-1 治疗发生甲状腺相关疾病的风险高于抗 CTLA-4 治疗。ICI 相关甲状腺损伤病理生理学主要表现为炎症性甲状腺炎,通常表

现为一过性甲状腺功能亢进继而甲状腺功能减退症。

治疗策略通常包括:监测是否出现有症状需治疗的甲状腺功能亢进症和左甲状腺素替代治疗的症状性甲状腺功能减退症或促甲状腺激素 (TSH) > 10 mIU/L。在治疗前和开始免疫治疗的前 6 个月,应该系统筛查甲状腺功能,并进行临床评估和促肾上腺皮质激素测定。甲状腺功能障碍的发生不应中断和影响免疫治疗,因为产生的影响主要为一过性、易治、轻症。肿瘤科和内分泌科医生的团队合作可以改善筛查和管理<sup>[4]</sup>。甲状腺功能异常的发生时间通常是治疗开始后 4~7 周<sup>[5]</sup>。

临床上需要 ICI 相关内分泌疾病治疗与管理的标准流程,但是医生的临床经验仍然是决定因素。临床上出现轻度甲状腺功能异常表现的患者通常不需要停止 ICI 治疗,如果是原发性甲状腺功能减退症,需要给予左甲状腺素替代治疗,如果是继发性肾上腺皮质功能减退症,必须首先补充糖皮质激素。出现无症状 TSH 异常的情况下,如 TSH < 正常的 0.5 倍下限或 > 2 倍上限,应进一步评估 FT<sub>4</sub> 水平。此外,根据临床表现还有必要评估除 FT<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 之外的皮质醇水平。当 FT<sub>4</sub> 水平低于正常值范围时应开始替代治疗。通常起始剂量为左甲状腺素 50  $\mu$ g/d 或 0.8  $\mu$ g/(kg·d),并根据需要调整剂量。60 岁以上或有心脏合并症的患者,左甲状腺素起始剂量应减量至 12.5~25  $\mu$ g/d<sup>[6]</sup>。

在 ICI 治疗期间,应定期评估甲状腺功能,时间为基线时和开始治疗后的每 2 个月<sup>[7]</sup>。对于 1~2 级甲状腺功能亢进症应予以治疗。如果是有症状的 3 级甲状腺功能亢进症,应该同时停止 ICI 治疗并开始给予皮质类固醇,如口服泼尼松龙 1~2 mg/(kg·d)。抗甲状腺药物推荐使用甲硫咪唑、卡比马唑等。严重甲状腺功能亢进症(4 级),立即停止 ICI 治疗,并静脉给予甲基强的松[1~2 mg/(kg·d), 3 d],然后序贯口服强的松龙 1~2 mg/(kg·d),待症状控制后,可开始逐步减少皮质类固醇剂量,但减量时间至少 1 个月。患者出现甲状腺功能亢进症的症状较重,如心动过速和震颤等,可以使用  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[8]</sup>。

总之,大部分 ICI 相关甲状腺损伤患者临床症状轻微,一般无需停药,仅少数患者(因未常规监测甲状腺功能或体质原因)临床表现症状严重,治疗需减量或停药。因此建议在治疗基线水平及每个治疗疗程之前均应复查甲状腺功能,持续至少 5 个疗程,以后根据患者具体情况可按月复查<sup>[4]</sup>。

**2.2 PD-1、PD-L1 抑制剂相关性糖尿病** 虽然情况很少见,但 PD-1 通路阻断可导致糖尿病。已有报



道8例接受抗PD-1治疗患者出现1型糖尿病(T1DM)。另外观察到1例接受抗PD-L1治疗患者也出现T1DM。此外出现T1DM的患者中大多数(9例中有7例)最初表现为糖尿病酮症酸中毒(DKA),其余2例患者表现为严重高血糖<sup>[9]</sup>。

有文献分析了90例接受ICI治疗后出现糖尿病的患者,发现其中大多数患者为接受抗PD-1或抗PD-L1单药治疗(79%),少数为联合CTLA-4治疗(15%)。患者在接受ICI治疗平均4.5个疗程(1~17)后确诊糖尿病,而如果是接受PD-1和CTLA-4联合治疗则在接受治疗平均2.7个疗程后(1~5)确诊。在接受各种ICI治疗方案的患者中均可出现早发性糖尿病患者(在接受治疗后1~2个疗程确诊)。71%的患者(64/91 mg/dL)存在DKA,血糖中位数为565 mg/dL(209~1 211 mg/dL),糖化血红蛋白7.6%(平均7.7%,5.4%~11.4%)。84%的病例诊断时C肽水平较低。总体来说,合并DKA患者较无DKA患者,糖尿病发病更早(4个周期 vs. 5.9个周期),同时伴有脂肪酶水平升高的占52%。此外53%的患者胰岛自身抗体呈阳性。65%的患者存在HLA易感基因型,主要是DR4型,其他还包括DR3、DR9和A2<sup>[10]</sup>。

有研究报道了24例接受ICI治疗诱发的自身免疫性糖尿病患者,平均在接受ICI治疗后的8.5周(1~48周)开始出现临床表现,其中18例患者(75%)以DKA起病<sup>[11]</sup>。糖尿病一旦诊断,需要立刻给予胰岛素治疗,必要时可给予皮下胰岛素泵控制血糖。如果患者出现DKA,首先应给与持续胰岛素输注以控制血糖,同时应及时给予补液、纠正酸中毒,调节水电解质平衡紊乱,此时需要立即停止免疫调节治疗直到血糖获得有效控制<sup>[10]</sup>。

**2.3 CTLA-4 抗体相关性垂体炎** 与PD-1/PD-L1抑制剂相比,CTLA-4抑制剂导致垂体-肾上腺功能障碍的发生率更高<sup>[12]</sup>。

ICI诱发垂体炎的发生时间一般是用药后6~14周,接受伊匹木单抗治疗的患者,垂体炎发生率为1.5%~17%,而纳武利尤单抗诱发垂体炎的比例仅有0.6%~1.5%。CTLA-4相关垂体炎的症状是非特异性的。头痛和疲劳是最常见的临床症状。其他症状可能包括恶心、食欲减退、头晕、性欲减退、耐冷、发热等。还可出现其他形式的自身免疫性垂体炎,如淋巴细胞性垂体炎<sup>[8]</sup>。由于垂体炎患者的临床表现并不特异,而且与感染、肿瘤颅脑侵犯的临床表现相似,因此需要与其他导致相似表现的疾病进行鉴别<sup>[13]</sup>。

患者出现垂体炎症状,如果实验室检查显示:

促肾上腺皮质激素基本正常,仅血皮质醇水平降低,可诊断为继发性肾上腺皮质功能减退症<sup>[14]</sup>。还应高度重视的是有些患者的垂体炎会出现威胁生命的肾上腺危象。

对于ICI相关垂体炎的治疗应在临床内分泌专业医生的指导下进行,除非出现垂体炎合并肾上腺危象,一般的肾上腺功能不全可给予氢化可的松10~30 mg/d,分次给药,一般情况下可不停止原发病的ICI的使用。但是如果患者出现头晕、头痛、视力受损等垂体体积变大所致占位症状,或者出现肾上腺危象时应立即暂时停用免疫治疗<sup>[13]</sup>,并且应增大替代治疗肾上腺皮质激素用量,可考虑给予静脉氢化可的松100 mg,每8 h 1次。需要指出的是ICI诱发垂体炎所导致的垂体增大,经治疗及暂时停止免疫治疗后一般均可恢复,恢复时间通常为2~27周,平均15周<sup>[15]</sup>。

ICI诱发垂体炎所致甲状腺功能异常可根据甲状腺功能检测水平确定是否存在继发甲状腺功能减退症,再确定治疗方案<sup>[16-17]</sup>。对于ICI诱发垂体炎所致性腺功能减退症,男性患者在没有治疗反指征的情况下,可予睾酮治疗。此外,对于尚未绝经的女性患者,ICI诱发垂体炎所致雌激素水平减低应慎用雌激素替代治疗,原因是根据现有循证医学证据提示,雌激素的使用可能与患者继发某些恶性肿瘤或出现静脉血栓密切相关<sup>[15]</sup>。

### 3 小结

ICI正在广泛应用于越来越多的肿瘤治疗,并且取得了令人瞩目的疗效。但是药物的安全性同药物的疗效在临床应用中同样重要。临床医生必须掌握相关免疫学知识,在开始治疗前对患者进行相应的器官评估,并熟悉不良事件的临床表现与干预措施。可以早期进行多学科干预并对其进行个性化治疗。此外还应努力根据不同的生物标志物预测指标,为每个患者量身定制治疗方案,这可能会重塑许多肿瘤的治疗方案和指南,并为患者带来新的希望<sup>[18]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Li B, Chan H L, Chen P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(17):3009
- [2] Wang L L, Li Z H, Duan Y G, et al. Identification of programmed cell death 1 and its ligand in the testicular tissue of mice[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(2):e13079
- [3] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom D M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1):58
- [4] Barroso-Sousa R, Ott P A, Hodi F S, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management[J]. *Cancer*, 2018, 124(6):1111

- [5] Martins F, Sofiya L, Sykietis G P, et al. Adverse effects of immune checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9):563
- [6] 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
- [7] Martins F S, Fallahi P, Galetta F, et al. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(4):325
- [8] Chang L S, Barroso-Sousa R, Tolane S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1):17
- [9] Byun D J, Wolchok J D, Rosenberg L M, et al. Cancer immunotherapy immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4):195.
- [10] Filette J M K, Pen J J, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181:363
- [11] Gauci M L, Laly P, Vidal-Trecan T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(11):1399
- [12] Lu J L, Li L L, Lan Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8:7503
- [13] Cukier P, Santini F C, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12):331
- [14] 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
- [15] Min L, Hodi F S, 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
- [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
- [17] Duan L, Wang L, Si X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune-related adverse events of endocrine system related to immune checkpoint inhibitors[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2019, 22(10):649
- [18] Cui T M, Liu Y, Wang J B, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Targets Therapy*, 2020, 13:11725

(2021-01-12 收稿)

(上接第 395 页)

- [12] Ferrazzi E, Zupi E, Leone F P, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(3):231
- [13] Cohen I. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy[J]. *Maturitas*, 2008, 59(1):99
- [14] Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps[J]. *Climacteric*, 2009, 12(5):454
- [15] Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, et al. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(5):937
- [16] Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio S A, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2009, 16(2):157
- [17] Sasaki L, Andrade K, Figueiredo A, et al. Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(5):777
- [18] Wethington S L, Herzog T J, Burke W M, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(13):3819
- [19] Lasmar B P, Lasmar R B. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 123(3):236
- [20] Shor S, Pansky M, Maymon R, et al. Prediction of premalignant and malignant endometrial polyps by clinical and hysteroscopic features[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(7):1311
- [21] Ngo Y G, Fu H C, Chu L C, et al. Specific hysteroscopic findings can efficiently distinguish the differences between malignant and benign endometrial polyps[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1):85
- [22] Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, et al. The malignant potential of endometrial polyps[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 115(2):206
- [23] Daniele A, Ferrero A, Maggiorotto F, et al. Suspecting malignancy in endometrial polyps: value of hysteroscopy[J]. *Tumori*, 2013, 99(2):204
- [24] Jacobs I, Tibosch R, Geomini P, et al. Atypical endometrial polyps and the incidence of endometrial cancer: a retrospective cohort study[J]. *BJOG*, 2020, 127(8):994
- [25] Sheng K K, Lyons S D. To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps[J]. *Climacteric*, 2020, 23(4):336
- [26] Karakas L A, Atilgan A O, Akilli H, et al. Nulliparity and postmenopausal status are independent factors of malignancy potential of endometrial intraepithelial neoplasia in polyps [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152(3):433

(2021-01-24 收稿)