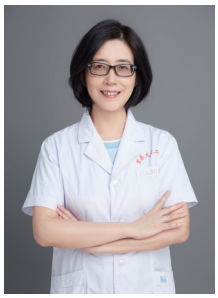
“拨乱反正”谈甲功异常

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003133



免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能障碍研究进展

杜　静，任子愚，田茗源，刘东方

（重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢科，重庆　400010）

【摘　要】免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICPIS）对肿瘤患者总体生存率有极大提高，疗效显著，目前已批准用于多种肿瘤治疗，为众多癌症患者带来希望。但治疗同时，过度激活的免疫系统对全身各个器官均可产生免疫损伤，甲状腺功能障碍就是其中较为常见的内分泌不良事件之一。本文回顾相关文献，从ICPIS分布及作用特点、流行病学、发病机制出发，归纳总结其临床特点，并就临床工作中如何筛选高危患者，以及目前国内外指南关于ICPIS相关甲状腺功能障碍随访监测、治疗方式异同进行阐述。

【关键词】免疫检查点抑制剂；免疫相关不良反应；甲状腺功能障碍

【中图分类号】R730.51；R581　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2022-04-19

Research progress of immune checkpoint inhibitors related thyroid dysfunction

Du Jing，Ren Ziyu，Tian Mingyuan，Liu Dongfang

（*Department of Endocrinology and Metabolism，The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】Immune checkpoint inhibitors（ICPIS）can greatly improve the overall survival rate of tumor patients with significant efficacy. Currently，ICPIS have been approved for a variety of tumor treatments，bringing hope to many cancer patients. However，at the same time，due to the overactivation of the immune system，it can produce immune-related adverse reactions to all organs of the body. Thyroid related dysfunction is one of the relatively common endocrine adverse events in the treatment of ICPIS. This paper reviewed relevant literature and summarized the clinical characteristics of ICPIS from the perspectives of distribution，action characteristics，epidemiology and pathogenesis. In addition，how to screen high-risk patients in clinical work，as well as the differences and similarities of follow-up monitoring and treatment methods of ICPIS-related thyroid dysfunction in current domestic and foreign guidelines are discussed.

【**Key words**】immune checkpoint inhibitor；immune-related adverse event；thyroid dysfunction

肿瘤免疫编辑假说将免疫系统和肿瘤细胞在人体中相互作用的过程分为清除、平衡和逃逸3个阶段。基于肿瘤细胞在逃逸阶段上调免疫检查点蛋白的机制，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICPIS）应运而生。ICPIS通过与对应免疫检查点蛋白结合，促进T淋巴细胞活化、增殖，增强自身免疫，达到抗肿瘤效应[1]。过度激活的自身免疫对正常组织如甲状腺也会产生损伤，即甲状腺相关免疫相关不良反应（immune-related adverse events，IRAES）。随着ICPIS在临床中广泛使用，甲状腺相关IRAES逐渐被临床医生熟知和重视。甲状腺相关IRAES发病机制尚不明确，发病率高，在ICPIS治疗过程中暂不可避免。但ICPIS抗肿瘤作用强大、临床治愈率高，且甲状腺损伤可以是一过性或永久性，

作者介绍：杜　静，Email：1667706651@qq.com，
研究方向：内分泌代谢性疾病的临床及基础研究。

通信作者：刘东方，教授、主任医师、博士生导师，重庆医科大学附属第二医院内分泌科主任。重庆英才-名家名师、中国医师协会内分泌专委会全国委员、中国老年学和老年医学糖尿病分会副主任委员、中国女医师协会糖尿病专委会常委、中国微循环学会糖尿病专委会全国委员、中华内分泌学分会甲状腺学组委员、重庆内分泌专委会副主任委员、重庆内分泌专委会甲状腺学组组长、重庆小儿内分泌遗传代谢组副组长。擅长甲状腺疾病、生殖内分泌疾病及多种代谢性疾病诊治。Email：542451453@qq.com。

基金项目：国家自然科学基金委员会青年科学基金资助项目（编号：81801389）；重庆市科卫联合重点资助项目（编号：2022ZDXM004）。

优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1119.032.html（2022-11-16）

半数患者最终发展为甲状腺功能减退，激素替代治疗有效，重症患者极少，临床症状控制后重新启用ICPIS不影响其抗肿瘤治疗效果[2]。因此，尽早发现、及时诊治是关键。临床医生应熟悉如何筛选高危患者，并及时开展规范化诊断和治疗。

1 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4和程序性死亡受体-1、程序性死亡配体-1分布及作用特点

目前应用最广泛的ICPIS有细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated protein-4，CTLA-4）、程序性死亡受体-1（programmed death-1，PD-1）及程序性死亡配体-1（programmed death ligand-1，PD-L1）抗体。它们均属于免疫球蛋白家族成员，在维持机体免疫稳定中扮演“刹车”角色，但临床特点却不尽相同。

CTLA-4存在于活化的T细胞表面，T细胞激活24 h后才能被检测到，36～48 h时数量达峰值[3]。CTLA-4与CD28竞争结合抗原呈递细胞表面B7受体，报道指出CTLA-4对B7亲和力是CD28的10~100倍[3]。CTLA-4抗体可以阻断CTLA-4与B7结合，恢复CD28与B7结合介导的免疫激活信号通路，刺激T淋巴细胞活化和增殖。CTLA-4分子主要在T淋巴细胞激活初始阶段发挥作用，CTLA-4抗体引起的IRAES作用较为广泛，发生率高，特异性小，毒副作用强[4-5]。

PD-1有PD-L1、程序性死亡配体-2（programmed death ligand-2，PD-L2）2个配体。PD-1主要存在于活化的T细胞、B细胞、单核细胞等细胞表面。PD-L2表达部位局限，临床应用相对较少。PD-L1表达部位广泛，不仅在T细胞、B细胞等细胞表面可以检测到，许多非造血细胞如血管内皮细胞、胰岛细胞等表面，甚至肿瘤细胞表面也存在。PD-1与PD-L1结合，主要通过抑制PI3K-Akt、Ras-MEK-ERK2信号通路激活，致使T细胞效应功能降低和增殖减少[1,6]。PD-1、PD-L1抗体可以阻断上述通道激活，增强自身免疫。PD-1主要在T淋巴细胞激活效应阶段发挥作用，PD-1抗体引起的IRAES较CTLA-4发生率低，特异性较强[5]。

2 ICPIS相关甲状腺功能障碍流行病学

研究表明，ICPIS诱导甲状腺功能障碍与抗肿瘤作用相关，可作为临床治疗反应的预测指标[7]。其主要临床表现为临床或亚临床甲状腺毒症、甲状腺功能减退，甲状腺危象和黏液性水肿昏迷非常罕见。ICPIS相关甲状腺功能障碍多于用药后几天到数月发生，甚至停药后2~3年仍有报道[2]。Barroso-Sousa R等[8]指出，ICPIS所致甲状腺功能减退与甲状腺功能亢进发生率分别为6.6%、2.9%。2019年1项纳入6 260例ICPIS所致IRAES患者的研究发现，甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进发生率分别为14.14%、7.54%[9]。甲状腺功能减退发生率明显高于甲状腺毒症。ICPIS诱导的Graves病极其罕见，约占ICPIS诱导甲状腺毒症的2%[10]。ICPIS诱导甲状腺毒症一般是短暂的，继而出现甲状腺功能减退。我国指南指出，甲状腺毒症转为甲状腺功能减退多于2~12周发生，约半数患者甲状腺功能减退不可逆，需长期补充甲状腺激素[2]。ICPIS相关甲状腺功能障碍有不同临床表现形式和生化特征，表明其发病机制可能不同，而不仅是同一疾病不同过程的临床表现[11]。

3 ICPIS相关甲状腺功能障碍发病机制

ICPIS相关甲状腺功能障碍的发生可能与遗传易感性、多种细胞及细胞因子、自身反应性T细胞、自身抗体等多种机制共同作用相关[1-2,5-6,12]。

3.1 甲状腺IRAES与T淋巴细胞的关系

ICPIS通过与相应免疫检查点蛋白结合，恢复、增强T淋巴细胞活性，甚至逆转T淋巴细胞耗竭，可导致T淋巴细胞过度激活，对正常组织产生免疫应答。Angell TE等[13]报道1例转移性黑色素瘤使用尼鲁单抗和伊匹单抗后发生自身免疫性甲状腺炎的患者，其甲状腺活检结果显示大量坏死细胞、淋巴细胞浸润。Jabkowski J等[14]报道1例使用帕博利珠单抗后发生甲状腺炎患者，其甲状腺活检结果显示大量$CD3^+$T淋巴细胞浸润。10例ICPIS诱导的甲状腺炎患者甲状腺组织免疫表型则显示，甲状腺内$CD8^+$和$CD4^-CD8^-$T淋巴细胞浸润为主[15]。ICPIS相关甲状腺功能障碍，可能是细胞毒性T细胞过度激活对甲状腺破坏的结果。

3.2 甲状腺IRAES与自身抗体的关系

已有很多相关研究提示甲状腺自身抗体与IRAES的相关性。Osorio JC等[16]报道了51例使用帕博利珠单抗抗肿瘤治疗的非小细胞肺癌患者，10例出现甲状腺功能障碍，其中8例抗甲状腺抗体阳性，提示抗甲状腺抗体与甲状腺IRAES高度相关。在209名接受PD-1抑制剂治疗的患者中，基线时抗甲状腺抗体阳性者比阴性者发生甲状腺功能障碍的发病率明显升高（34.1% vs 2.4%）[17]。在对133例晚期黑色素瘤患者测量治疗前和治疗后血清甲状腺自身抗体后发现，甲状腺自身抗体的动态改变与IRAES的发生密切相关[18-19]。

部分学者认为，ICPIS所致甲状腺功能障碍与自身抗体

关系不大。Delivanis DA 等[12]观察了 13 例出现 ICPIS 相关甲状腺功能障碍患者，只有 4 例（31%）抗过氧化物酶抗体阳性，指出 ICPIS 相关甲状腺功能障碍的机制可能独立于自身抗体。Ryder M 等[20]回顾性分析 2007 年至 2013 年间 256 例接受伊匹单抗治疗的黑色素瘤患者，发现大部分发生甲状腺功能障碍者其甲状腺自身抗体阴性。有学者提出，甲状腺自身抗体存在可能仅仅反映了抗原暴露，而与甲状腺 IRAES 发生没有因果关系[15]。

总体而言，甲状腺自身抗体与 IRAES 之间的关系，在众多研究中相互矛盾，仍需大量临床和基础研究证实。

4 ICPIS 相关甲状腺功能障碍高危患者筛查、诊断

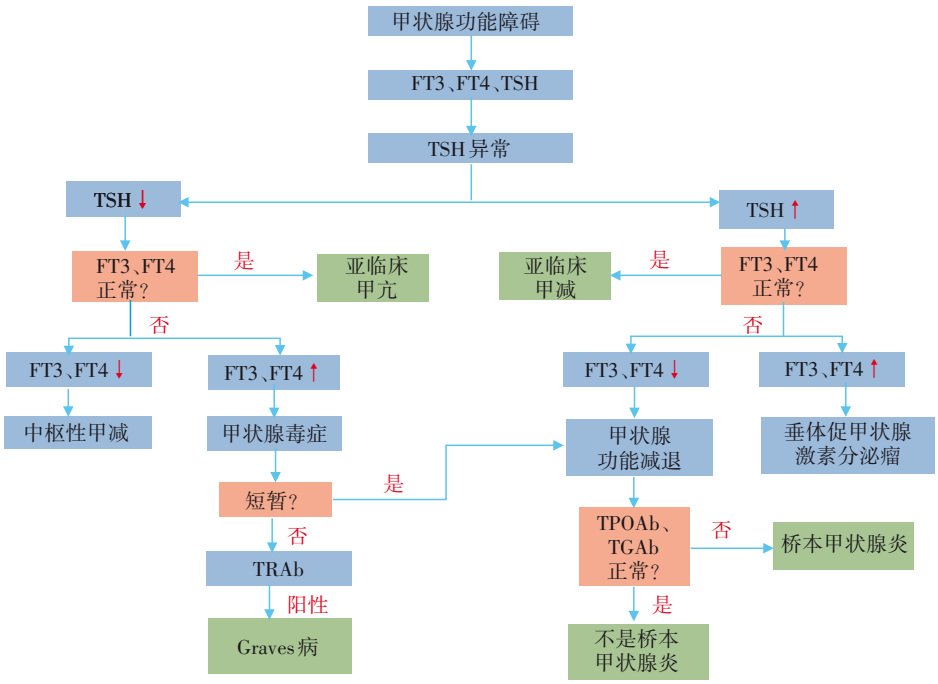
4.1 ICPIS 相关甲状腺功能障碍高危患者筛查

研究显示，接受 ICPIS 治疗前基础甲状腺疾病是 ICPIS 相关甲状腺功能障碍发生的重要预测因子[21]。甲状腺超声提示甲状腺低回声或者不规则回声，对筛查甲状腺 IRAES 高危人群有显著临床意义[17]。IRAES 与使用药物种类也有相关性。抗 CTLA-4 治疗常见 IRAES 有垂体炎、胃肠道疾病，而肺炎、甲状腺炎、皮肤病变等在抗 PD-1 治疗和两者联合使用中居多[5]。有研究发现，受 ICPIS 治疗后有多种细胞及细胞因子变化。Delivanis DA 等[12]利用流式细胞术，发现帕博利珠单抗诱导急性甲状腺炎患者，循环血中未成熟 NK 细胞（CD56brCD16−）、$CD14^{+}HLA-DRlo/neg$ 单核细胞均减少。有研究发现，血清白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-2 和 GMCSF 基线水平升高，IL-8、G-CSF 和 MCP-1 早期下降，均与 IRAES 相关。Zhang Y 等[22]通过生物信息学技术，读取 CTLA-4 抗体诱导发生甲状腺功能障碍患者的基因，发现甲亢相关基因为 ALB、FCGR2B、CD44、LCN2、CD74，甲减相关基因为 ALB、MAPK1、SPP1、PPARG、MIF。

同时，吸烟、高体质指数、高血压、促甲状腺素基线水平、自身抗体动态改变、血清甲状腺球蛋白早期增加、^{18}F-脱氧葡萄糖高摄取等因素，均可帮助筛选甲状腺 IRAES 高危患者[18-19,13-26]。对于高危患者，严密随访临床症状，动态复查甲状腺功能，以期对 ICPIS 相关甲状腺功能障碍早发现、早治疗，避免严重不良事件发生。

4.2 ICPIS 相关甲状腺功能障碍诊断

目前，尚无 ICPIS 相关甲状腺功能障碍明确诊断标准。通常使用 ICPIS 治疗后，出现无法解释的疲乏或相关症状，结合甲状腺功能结果，即可诊断 ICPIS 相关甲状腺功能障碍（图 1）。如促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）正常或减低，游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）减低，考虑中枢性甲状腺功能减退，进一步完善晨起 9:00 皮质醇、垂体磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）等；如 TSH 增高，FT4 减低则可诊断甲状腺功能减退；如 TSH 正常或减低，FT4、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）升高则可诊断甲状腺毒症[2,27-28]。



注：TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体；TGAb：甲状腺球蛋白抗体；TRAb：促甲状腺素受体抗体

图 1 ICPIS 所致甲状腺功能障碍的甲功表现

5 国内外指南就ICPIS相关甲状腺功能障碍监测、治疗异同

5.1 ICPIS相关甲状腺功能障碍监测

ICPIS所致甲状腺功能障碍患者，很多没有症状或者症状非特异性，如头昏、乏力、疲劳等，其诊断主要依靠甲功监测。ESMO指南、ASCO/NCCN指南、我国指南均建议，使用ICPIS治疗期间每4~6周常规监测TSH、FT4，根据患者症状变化适时调整监测时间[2,27,29-30]。因ICPIS治疗期前3个月易发生甲状腺相关IRAES，ESMO指南建议，使用PD-1、PD-L1抗体的前3个月，CTLA-4抗体（包括联合使用PD-1）前4个周期，每个治疗周期（用药周期为2周）前监测甲功[27]。我国指南提出，对于合并基础甲状腺疾病患者，建议ICPIS治疗开始第1个月后开始监测甲功；而无甲状腺基础疾病患者，建议至少前5~6个周期，每次ICPIS治疗前监测甲功[2]。ASCO/NCCN指南、我国指南均建议，对于发生甲状腺毒症或者甲状腺毒症可能转变为甲减患者可每2~3周监测甲功，直到可以确定甲状腺毒症是持续性或者暂时性[2,29-30]。

5.2 ICPIS相关甲状腺功能障碍治疗

ASCO/NCCN指南、我国指南根据美国国家癌症研究所颁布的不良反应通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）管理ICPIS所致甲状腺功能障碍[2,29-30]。ESMO指南根据患者是否合并临床症状进行分类处理[27]。两者本质是一致的，因CTCAE根据患者是否合并临床症状及日常生活影响程度进行分级。对于CTCAE分级1级即无症状患者，继续ICPIS治疗，对临床症状和甲功进行持续监测，无需治疗。CTCAE分级2级及以上即合并临床症状患者，暂停ICPIS，对症治疗，待症状得以控制，CTCAE分级降至1级时，可恢复ICPIS治疗[2,27,29-30]。仅我国指南建议4级永久停用ICPIS[2]。

各国指南均建议对于CTCAE分级2级及以上即合并临床症状的甲状腺毒症患者，暂停ICPIS同时可开始使用β受体阻滞剂，完善促甲状腺素受体抗体（TRAb）、甲状腺核素显像或摄碘率鉴别Graves病和甲状腺炎[2,27,29-30]。对于任何程度TSH升高伴有临床症状或TSH水平大于10 mIU/L的甲减患者补充甲状腺激素。中枢性甲减患者糖皮质激素水平低，甲状腺激素又可促进糖皮质激素清除，可诱发肾上腺危象，因此ASCO/NCCN指南、我国指南建议补充甲状腺激素之前，需完善肾上腺皮质激素评估[2,29-30]。各国指南对于补充甲状腺激素的目标剂量、起始剂量建议稍有不同，但均建议剂量的个体化，老年、合并多种基础疾病者均要求从低剂量开始（表1）。糖皮质激素使用较为慎重，我国指南建议仅当患者出现甲状腺功能亢进危象、黏液性水肿昏迷等急症时考虑使用[2]。

表1 各国指南关于甲状腺激素替代治疗的不同剂量建议

指南分类	目标剂量/（μg·kg^{-1}·d^{-1}）	起始剂量（μg/d）	
		一般人群	老年及合并基础疾病人群
我国指南	1.0~1.6	25.0~50.0	12.5
ASCO/NCCN指南	1.6[a]	-	25.0~50.0
ESMO指南	0.5~1.5	50.0~100.0	-[b]

注：a，ASCO/NCCN指南建议一般人群甲状腺激素替代剂量可以用理想体质量的1.6 μg/（kg·d）估算；b：ESMO指南建议合并心血管疾病的老年患者起始剂量应偏小

6 结 语

ICPIS通过恢复T淋巴细胞活性，靶向增强自身免疫，起到抗肿瘤作用，因独特的作用机制、强大的抗肿瘤效应，目前已成为21世纪抗肿瘤“明星药”。ICPIS导致的甲状腺功能障碍，临床症状轻微或无症状，半数患者最终演变为永久性甲状腺功能减退，激素替代治疗安全有效，且甲状腺功能障碍得以控制后，绝大部分患者可以重新启动ICPIS治疗，不必永久停用。因此，临床工作中如何有效结合相关生物学标志物及风险预测因子，以及控制甲状腺IRAES很重要，以此更好地发挥ICPIS肿瘤抑制作用，为更多肿瘤患者带来福祉。

参 考 文 献

[1] Kennedy LB，Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. CA Cancer J Clin，2020，70(2)：86-104.

[2] 杨 涛，赵家军. 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.

Yang T，Zhao JJ. Chinese expert consensus on the immune checkpoint inhibitors-induced endocrine immune-related adverse events (2020) [J]. Chin J Endocrinol Metab，2021，37(1)：1-16.

[3] Ostrov DA，Shi W，Schwartz JC，et al. Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness[J]. Science，2000，290(5492)：816-819.

[4] Waterhouse P，Penninger JM，Timms E，et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4[J]. Science，1995，270(5238)：985-988.

[5] Postow MA，Sidlow R，Hellmann MD. Immune-related adverse

events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018,378(2):158-168.

[6] Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. N Engl J Med,2016,375(18):1767-1778.

[7] Cheung YMM, Wang W, McGregor B, et al. Associations between immune-related thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and Meta-analysis[J]. Cancer Immunol Immunother,2022,71(8):1795-1812.

[8] 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.

[9] Zhai YH, Ye XF, Hu FY, 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.

[10] Peiffert M, Cugnet-Anceau C, Dalle S, et al. Graves' disease during immune checkpoint inhibitor therapy(a case series and literature review)[J]. Cancers,2021,13(8):1944.

[11] 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.

[12] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl 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.

[13] Angell TE, Min L, Wieczorek TJ, et al. Unique cytologic features of thyroiditis caused by immune checkpoint inhibitor therapy for malignant melanoma[J]. Genes Dis,2018,5(1):46-48.

[14] Jabkowski J, Loidl A, Auinger B, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis shows PD-L1 expressing histiocytes and infiltrating T cells in thyroid tissue: a case report[J]. Front Immunol,2021,12:606056.

[15] Kotwal A, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is associated with increased intrathyroidal T lymphocyte subpopulations[J]. Thyroid, 2020, 30(10): 1440-1450.

[16] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Muir CA, Wood CCG, Clifton-Bligh RJ, et al. Association of antithyroid antibodies in checkpoint inhibitor-associated thyroid immune-related adverse events[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5): e1843-e1849.

[20] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution[J]. Endocr Relat Cancer,2014,21(2):371-381.

[21] Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study[J]. J Endocrinol Invest,2020,43(3):337-345.

[22] Zhang Y, Garofano F, Wu XL, et al. Integrative analysis of key candidate genes and signaling pathways in autoimmune thyroid dysfunction related to anti-CTLA-4 therapy by bioinformatics[J]. Invest New Drugs,2020,38(6):1717-1729.

[23] Pollack R, Ashash A, Cahn A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction is associated with higher body mass index [J]. J Clin Endocrinol Metab,2020,105(10):e3620-e3627.

[24] Kim W, Cho YA, Kim DC, et al. Factors associated with thyroid-related adverse events in patients receiving PD-1 or PD-L1 inhibitors using machine learning models[J]. Cancers,2021,13(21):5465.

[25] Hribernik N, Huff DT, Studen A, et al. Quantitative imaging biomarkers of immune-related adverse events in immune-checkpoint blockade-treated metastatic melanoma patients: a pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2022,49(6):1857-1869.

[26] Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, et al. The changing clinical spectrum of endocrine adverse events in cancer immunotherapy[J]. Trends Endocrinol Metab,2022,33(2):87-104.

[27] 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-iv142.

[28] Zhan L, Feng HF, Liu HQ, et al. Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2021,12:649863.

[29] 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.

[30] Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018,16(5S):594-596.

（责任编辑：唐秋姗）