

免疫检查点抑制剂的内分泌毒性

丁小涵¹,汪新宇^{1*},杨帆¹,廖炎¹,陈壮森²,姚伟力³ (1.深圳大学第一附属医院内分泌科,广东深圳 518027; 2.深圳市坪山区人民医院内分泌科,广东深圳 518036; 3.深圳市龙岗区人民医院内分泌科,广东深圳 518100)

摘要: 免疫检查点抑制剂的应用标志着肿瘤治疗的重大进步,其机制是通过解除免疫抑制、活化T细胞功能增强免疫,提高对肿瘤细胞的杀伤作用;然而,活化T细胞会增加自身抗体及细胞因子,从而攻击人体正常组织,产生一系列免疫相关性不良事件,如皮肤、胃肠道、肝脏、内分泌、骨骼肌肉毒性等。该文综述了免疫检查点抑制剂所致的内分泌毒性。

关键词: 免疫检查点抑制剂;免疫相关性不良事件;内分泌毒性

中图分类号: R 453.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0104-05

Endocrine toxicity due to immune checkpoint inhibitors

DING Xiao-han¹, WANG Xin-yu^{1*}, YANG Fan¹, LIAO Yan¹, CHEN Zhuang-sen², YAO Wei-li³ (1.Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518027, China; 2.Department of Endocrinology, Pingshan District People's Hospital, Shenzhen 518036, China; 3.Department of Endocrinology, Longgang District People's Hospital, Shenzhen 518100, China)

Abstract: The clinical use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent a huge advance in the oncology. Their mechanisms are involved in strengthening immune function through relieving immunosuppression and activating T cell, resulting in enhance killing of tumor cells. However, activated T cells can attack normal human tissues by increasing autoantibody and cytokine production, leading to immune-related adverse events, such as skin, gastrointestinal, liver, endocrine, and musculoskeletal toxicity. This article reviews the endocrine toxicity due to ICIs.

Key words: immune checkpoint inhibitor; immune-related adverse events; endocrine toxicity

2006年免疫学家詹姆斯·艾利森首次提出“免疫检查点分子”的概念,并于2018年与本庶佑一同获得诺贝尔生理学或医学奖,以表彰他们在利用免疫检查点抑制剂(ICIs)抗肿瘤免疫调节中所做的工作。他们分别发现了细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)与程序性细胞死亡蛋白1(PD-1),提出利用ICIs解除免疫抑制、活化T细胞功能,以此增强免疫,提高对肿瘤细胞的杀伤作用。如今,肿瘤免疫治疗已经成为继手术治疗、化疗药物治疗和放射治疗之后的第四大肿瘤治疗方法,也是目前最有前景的肿瘤治疗手段。免疫治疗颠覆了人们以往对于肿瘤治疗的观念,显示出

有效且持久的抗肿瘤活性,已成为多种恶性肿瘤的一线治疗药物。另有研究表明,与单独使用抗血管药物相比,加用ICIs联合治疗可延长肾细胞癌患者的总体生存期,展现了免疫治疗带来的临床获益。然而,不可忽视的是,活化的T细胞也会通过自身抗体增加、细胞因子增加等因素攻击人体正常组织,诱发自身免疫炎症,产生一系列免疫治疗相关性不良事件(irAEs),这是免疫系统被过度激活所产生的非靶向影响,与传统疗法引起的不良事件完全不同。irAEs涉及全身各个脏器系统^[1]。本文就肿瘤免疫治疗对人体内分泌系统的毒性(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(PAI)和自身免疫性糖尿病等)做一综述。

1 免疫检查点分子及其相关抑制剂

一些免疫学家认为,免疫的本质是“自我”和“非我”的识别问题^[2]。人体的免疫功能受到刺激后活化,

收稿日期: 2021-06-12

基金项目: 深圳市科技创新委员会国际合作项目

(GJHZ20180416164814621)

作者简介: 丁小涵(1998-),女,在读硕士研究生

通信作者: 汪新宇(1964-),男,主任医师,硕士研究生导师,

E-mail:wxyhorse@163.com

免疫检查点分子在维持自身抗原的免疫耐受性、防止自身免疫紊乱方面发挥关键作用,类似于汽车的“刹车”系统,使T细胞活性维持在正常范围内,避免过度活化引起的炎症损伤。而肿瘤细胞利用免疫检查点的负调控作用来抑制免疫系统反应,逃避免疫监视^[1],使机体混淆“自我”与“非我”,形成耐受肿瘤生长的微环境,从而促进肿瘤细胞的增殖与生长。常见的免疫检查点分子如CTLA-4、PD-1及其配体(PD-L1)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)和T细胞免疫球蛋白-3(TIM-3)等,通过介导抑制信号以抑制T细胞活性。免疫检查点分子的功能异常是很多疾病发生的重要原因之一,当其过度表达或者功能过强时,免疫功能受到抑制,机体免疫力低下。ICIs通过抑制免疫检查点活性,释放肿瘤微环境中的免疫刹车,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤的效果。目前临床上研究和应用最广泛的ICIs为CTLA-4、PD-1和PD-L1单抗。现阶段,国内已有多种ICIs获批上市,包括CTLA-4抑制剂伊匹单抗和曲美木单抗、PD-1抑制剂纳武单抗和帕博利珠单抗,PD-L1抑制剂阿替利珠单抗、阿利库单抗和德瓦鲁单抗等。

2 免疫检查点抑制剂的作用机理

CTLA-4和PD-1可以通过不同的水平和机制调节免疫反应。CTLA-4在诱导T细胞活化和调节的一系列事件中起着关键作用,CTLA-4存在于细胞内免疫突触的囊泡中,在调节性T细胞(Treg)上表达,与T细胞受体(TCR)结合后水平上调,并与共刺激分子CD28竞争B7配体B7-1与B7-2,以此减少TCR信号。正常情况下,B7-1和B7-2结合后,通过CD28产生正向共刺激信号,促进T细胞完全活化。但CTLA-4对B7配体有更高的亲和力^[4],竞争性地抑制这两个分子,与此同时CTLA-4与B7配体不会产生刺激信号,因此,这种竞争性结合可以阻止CD28:B7结合后产生的共刺激信号^[5],从而对T细胞活化产生负面影响。CD28:B7结合与CTLA-4:B7结合的相对量决定了T细胞处于激活或失活的状态。此外,一些证据还表明,CTLA-4与B7结合可能会产生抑制信号,抵消CD28:B7产生的共刺激信号^[6]。CTLA-4抑制剂阻断免疫检查点B7:CTLA-4的结合,从而增强肿瘤特异性T细胞激活作用。

CD28分子与抗原提呈细胞表面的B7分子结合,促进T细胞的活化。CTLA-4通过更高的亲和性和B7相结合,抑制CD28与B7的结合,抑制T细胞的进一步激活,使T细胞活性受到抑制。CTLA-4抑制剂

与CTLA-4结合,导致CTLA-4无法与B7相结合,进而恢复T细胞激活状态。与CTLA-4不同,PD-1(也称为CD279)是周围组织和肿瘤微环境中T细胞活性的负调节因子^[7]。PD-1/PD-L1通路的主要生物学功能是在慢性炎症环境下维持外周耐受,PD-1通过与PD-L1和PD-L2相互作用调节T细胞活化,在肿瘤进展及介导肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。PD-1和CTLA-4一样,在T细胞上激活后表达^[8]。除了在活化的成熟T细胞上表达,PD-1还在胸腺的双阴性T细胞(CD4-, CD8-)、活化的NK细胞、单核细胞和未成熟的朗格汉斯细胞上呈低表达。PD-1的配体包括PD-L1与PD-L2,二者表现为不同的表达模式,PD-1在抗原呈递细胞(APC)、血管内皮细胞、胰岛细胞以及免疫豁免部位(如胎盘、睾丸等)低表达,炎性细胞因子(如干扰素- γ 、TNF- α 、VEGF)可诱导PD-L1的表达^[9]。PD-L2主要在血液学来源的细胞中表达,如被激活的巨噬细胞和树突细胞。由于PD-L2在体内的表达较为局限,故目前对于PD-L1的研究远多于PD-L2。PD-1的结构与CTLA-4有20%的同源性,是由268个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白,结构主要包括胞外免疫球蛋白可变区(IgV)样结构域,跨膜区与胞内区,胞内区尾部有两个独立的酪氨酸残基,氮端的残基参与构成免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM),碳端的残基参与构成免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)。PD-1与PD-L1结合后,促使PD-1的ITSM结构中的酪氨酸发生磷酸化,引起下游蛋白激酶SyK和PI3K去磷酸化,抑制下游AKT,ERK等通路的活化,从而抑制T细胞活化过程中的转录和翻译,负向调控T细胞活性^[10]。PD-1/PD-L1抑制剂阻断该通路,解除对T细胞的抑制,发挥抗肿瘤作用。

3 免疫检查点抑制剂治疗的内分泌毒副作用

ICIs与其他抗癌药的不同之处在于它针对的是免疫系统,而不是肿瘤细胞本身,治疗的有效性和安全性主要基于患者启动免疫反应的能力。ICIs的使用在提高肿瘤患者生存率的同时,也致使免疫相关性不良事件的发病率呈指数级增长,包括皮肤毒性、结肠炎、肺炎和内分泌毒性等^[11]。其中内分泌毒性包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、垂体炎、性腺功能减退、肾上腺功能减退、原发性肾上腺功能不全(PAI)和自身免疫性糖尿病(IDD)等^[12]。诊断ICIs相关内分泌不良反应存在一定困难,因其可能仅表现为非特异性症状(如恶心、头痛或乏力等)。美国国立综合癌症网络指南建议,患者在ICIs治疗期间应完善血常规、

尿素氮、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素基线及变化情况。此外,对于既往内分泌疾病患者,建议监测血清促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇基线及变化情况。与其他irAEs不同,内分泌毒性一旦出现几乎是永久性损害,需要终身激素替代治疗,因此需肿瘤科医师与内分泌专科医师共同管理。

根据目前的报道,垂体炎主要与抗CTLA-4治疗相关,而甲状腺功能障碍与抗PD-1治疗相关^[13]。自身免疫性糖尿病和原发性肾上腺功能不全属于ICIs治疗导致的罕见内分泌毒性反应,如果不及时发现和治疗,可能危及生命。有研究显示,与单药治疗相比,CTLA-4和PD-1抑制剂联合治疗更易导致内分泌毒性的发生^[30]。这些免疫相关内分泌系统不良事件的确切机制有待阐明。

3.1 甲状腺功能异常

在所有的irAEs中,最常见的内分泌相关不良事件是免疫相关性甲状腺功能异常(TFA-irAEs)^[14],主要与抗PD-1治疗以及抗PD-1和抗CTLA-4联合治疗有关。其具体发病机制尚不明确,患者体内CTLA-4及PD-L1的基因多态性表达可能参与了ICIs相关性甲状腺功能异常的发生与发展^[15]。大多数甲状腺功能减退症患者无症状,但也有少数患者有黏液性水肿和乏力。约80%的亚临床甲状腺功能减退症患者无需治疗即可恢复,而大多数显性甲状腺功能减退症患者(93.3%)需要终生服用左旋甲状腺素。当患者仅表现为贫血、肌肉强直、心包积液或心肌肥大、女性患者仅出现闭经等罕见甲状腺减退症时,诊断困难,有误诊风险^[16]。对于亚临床甲亢患者,大部分没有症状,不需专门治疗。对于有症状的患者,使用 β -受体阻滞剂进行临时治疗可以控制症状。发生甲状腺功能亢进的风险可能与自身抗体有关。弥漫性毒性甲状腺肿(Graves)病是发生免疫治疗相关甲状腺功能亢进症的原因之一,通常发生在使用CTLA-4抑制剂伊匹单抗之后,其特异性抗体为促甲状腺激素受体抗体(TRAbs)。Graves眼病也偶有发生,需使用大剂量类固醇和抗甲状腺药物治疗^[12]。现阶段需要找到评估免疫抑制剂疗效的预判依据。人体免疫系统复杂,受较多因素的影响,接受同样治疗的患者疗效差异甚大,这意味着免疫治疗后,超进展、假性进展与不良反应都可能发生,越来越多的证据表明irAEs可能与更有效的抗肿瘤反应相关,对irAEs的治疗可能会限制这种抗肿瘤疗效的范围。Zhou等^[17]通过对191例接受PD-1抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者研究表明,由PD-1抑制剂引起的甲状腺功能异常,无论是甲状

腺功能减退还是甲状腺功能亢进,均与总生存期的改善显著相关。PD-1抑制剂诱导的TFA-irAEs发生早,临床症状轻,可以很好地控制,大多数病例不需要停用抗PD-1药物,且TFA-irAEs与PD-1抑制剂疗效呈正相关,可作为预测抗肿瘤免疫反应的生物标志物。

3.2 垂体炎

ICIs相关性的垂体炎或脑垂体炎症主要是与抗CTLA-4治疗有关,尤其在使用伊匹单抗后,约4%的患者会诱发垂体炎^[18]。它可导致一种或多种垂体激素的暂时或永久性缺乏,其中ACTH、促甲状腺激素(TSH)、卵泡刺激素及黄体生成素的分泌通常会受到抑制,罕见有生长激素缺乏,催乳素水平可能升高或降低,同时可伴头痛与疲劳,在影像学上可表现为垂体增大,需通过激素替代和支持性护理进行治疗。值得注意的是,尿崩症在ICIs治疗过程中极为罕见,一旦出现多提示肿瘤发生垂体转移而非垂体炎^[19]。CTLA-4由正常垂体细胞表达,Shintaro Iwama团队通过注射CTLA-4抗体建立继发性垂体炎的小鼠模型,发现注射的小鼠出现了单核细胞的垂体浸润、垂体抗体和补体激活,进而募集炎性白细胞,进一步放大垂体特异性免疫应答。从而得出假设:注射CTLA-4单抗可以激活经典的补体途径,导致垂体细胞的破坏^[18]。但该假设具有一定局限性,因为在接受伊匹单抗治疗的患者中从未进行过垂体活检,在小鼠身上观察到的垂体病变如何与人类的垂体病变紧密连接仍有待探讨,且在接受癌症免疫治疗的患者中缺乏统一的标准来确定脑垂体炎的诊断。局部炎症扩大(头痛和视力障碍)或垂体前叶激素缺乏(乏力、性欲下降、恶心和直立性低血压)的症状可能会被晚期或进展期癌症的症状所掩盖。目前没有系统的垂体功能评估可供患者进行测评,因此可能会遗漏亚临床缺陷,特别是在没有进行动态内分泌测试的情况下。

3.3 肾上腺功能不全

ICIs诱导的自身免疫性肾上腺炎的发病机制尚不清楚,Bacanovic等^[20]对一位79岁男性黑色素瘤患者进行了为期8个月的18FDG-PET显像追踪,其双侧肾上腺摄取FDG功能均异常,提示肾上腺功能不全可能与肾上腺肿瘤转移有关。其中原发性肾上腺功能不全主要发生在接受抗PD-1免疫治疗的黑色素瘤患者^[21],这些患者大多数在临床上接受氢化可的松(15~20 mg/d)替代治疗,必要时接受盐皮质激素(氟化可的松)治疗后可痊愈。在ICIs诱导的自身免疫性肾上腺炎中,一旦开始氢化可的松和氟化可的松治疗且症状已缓解时,患者应继续维持治疗^[12]。这一建议在

最新的免疫检查点抑制剂内分泌并发症管理指南中也有明确说明^[22]。

ICIs引起的肾上腺功能不全临床表现复杂多样,包括乏力、厌食、低血压、低钠血症、高钾血症、低血糖、发热、腹痛、皮肤色素沉着、体重下降等^[23],且多无特异性,血皮质醇和ACTH水平是区分原发性和继发性肾上腺皮质功能减退症的关键,当血皮质醇降低、ACTH升高,考虑为原发性肾上腺皮质功能减退症;若血皮质醇和ACTH均降低,考虑为继发性肾上腺皮质功能减退症。

3.4 自身免疫性糖尿病

ICIs相关的另一内分泌系统不良事件为自身免疫性糖尿病,这是一种罕见的并发症,其发病机制目前尚不明确,相关病理生理学和表型的数据较少。自身免疫性糖尿病几乎完全发生在单独或联合其他免疫疗法使用PD-1/PD-L1抑制剂的情况下,极少在单独使用CTLA-4抑制剂后发生。其发病时间多在ICIs治疗后数月,这表明除了PD-1/PD-L1抑制外,可能还存在其他的触发因素。目前尚不确定这些触发因素具体是什么,以及它们是否存在共同的环境暴露。文献报道其发生与遗传因素有关,大多数发展为自身免疫性糖尿病的患者对1型糖尿病有一定的遗传易感性,最常见的是携带等位基因HLA DR4^[24]。在已发表的病例系列和文献综述中^[25-26],大约50%的受试者至少出现一种与1型糖尿病相关的自身抗体。Stamatiouli团队^[25]描述了27例由抗PD-1或抗PD-L1抗体引起的自身免疫性糖尿病,报告患病率为0.9%。超过一半的病例类似于暴发性糖尿病,这是一种最初在东亚人群(主要是日本患者)中被描述的糖尿病类型,疾病进展迅速,糖化血红蛋白接近正常。因此,有必要寻找生物标志物来识别有风险的患者,在治疗的早期阶段识别这种形式的糖尿病,以预防酮症酸中毒,并评估预防策略。考虑到上述因素,ICIs相关自身免疫性糖尿病是一种独特类型的糖尿病,后续应继续深入研究。

4 结语

ICIs联合治疗肿瘤有很强的理论基础,并且数据显示患者的无进展生存率得到明显改善,但这种方法增加了使用后发生irAEs的风险。大多数自身免疫性疾病的治疗必须平衡免疫抑制和保护性免疫,同样,irAEs的免疫抑制治疗必须平衡这些抑制治疗对抗肿瘤免疫的影响。ICIs特有的免疫相关内分泌毒性可发生在治疗全过程甚至治疗结束后,其处理原则包括

预防、评估、检查、治疗和监测,早期的识别和检测是管理的关键。出现内分泌性irAEs通常无需停用ICIs,只有在较严重的情况下才考虑停药,但虽然大多数内分泌相关不良反应可通过延迟给药及皮质内固醇激素治疗控制,但有些不良反应可带来严重后果,因此临床医生应对患者实行教育,早期识别并及时处理,以提高肿瘤免疫治疗的安全性。

参考文献:

- [1] GROUTHIER V, LEBRUN V B, MOEY M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated primary adrenal insufficiency: WHO Vigibase report analysis[J]. *Oncologist*, 2020, 25(8): 696-701.
- [2] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1):98-106.
- [3] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- [4] HOSSEINI A, GHARIBI T, MAROFI F, et al. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106221.
- [5] VAN COILLIE S, WIERNICKI B, XU J. Molecular and cellular functions of CTLA-4[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248:7-32.
- [6] MASTELER E L, CHUANG E, MULLEN A C, et al. Structural analysis of CTLA-4 function in vivo[J]. *J Immunol*, 2000, 164(10):5319-5327.
- [7] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- [8] AGATA Y, KAWASAKI A, NISHIMURA H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes[J]. *Int Immunol*, 1996, 8(5):765-772.
- [9] AI L, XU A, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: Signaling, cancer, and beyond[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248:33-59.
- [10] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1767-1778.
- [11] SUIJKERBUIJK K P M, KAPITEIJN E, VERHEIJDEN R J. Management of immune-related adverse events affecting outcome in patients treated with checkpoint inhibitors[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(8):1300-1301.
- [12] TAN M H, IYENGAR R, MIZOKAMI S K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports[J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2019, 5(1):1-21.
- [13] 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.
- [14] DEFILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A Sys-

- tematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Horm Metab Res*, 2019,51(3):145-156.
- [15] AGRAWAL L, BACAL A, JAIN S, et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(2):206-214.
- [16] NI J, ZHANG L, ZHANG X. Marked elevation of creatine phosphokinase alone caused by sintilimab-beware of hypothyroid myopathy[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128:57-59.
- [17] ZHOU Y, XIA R, XIAO H, et al. Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91:107296.
- [18] IWAMA S, DEREMIGIS A, CALLAHAN M K, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(230):230ra45.
- [19] DILLARD T, YEDINAK C G, ALUMKAL J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: Serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes[J]. *Pituitary*, 2010, 13(1):29-38.
- [20] BACANOVIC S, BURGER I A, STOLZMANN P, et al. Ipilimumab-induced adrenalitis: A possible pitfall in 18F-FDG-PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(11):e518-e519.
- [21] HANNA R M, SELAMET U, BUI P, et al. Acute kidney injury after pembrolizumab-induced adrenalitis and adrenal insufficiency[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2018, 8(2):171-177.
- [22] HIGHAM C E, OLSSON-BROWN A, CARROLL P, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(7):G1-G7.
- [23] TRAINER H, HULSE P, HIGHAM C E, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016(1):1-4.
- [24] QUANDT Z, YOUNG A, ANDERSON M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: A novel form of autoimmune diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2):131-140.
- [25] STAMATOULI A M, QUANDT Z, PERDIGOTO A L, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1471-1480.
- [26] 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):1399-1410.

生物制剂用于成人慢性原发性免疫性血小板减少症的治疗进展

许洪铭, 冯锦山* (广东医科大学血液病研究所, 广东湛江 524023)

摘要: 原发性免疫性血小板减少症(ITP)多以糖皮质激素和(或)静脉注射免疫球蛋白等一线治疗为主,但不少慢性ITP患者需二线或更高级药物治疗,如促血小板生成素受体激动剂、利妥昔单抗或联合药物治疗等。现发现新型药物如fostamatinib、新生儿Fc受体(FcRn)抑制剂及新一代促血小板生成素受体激动剂或对成人慢性ITP有较好的疗效。该文就生物制剂如何应用于成人慢性ITP的治疗作一综述。

关键词: 原发性免疫性血小板减少症; 生物制剂; 促血小板生成素受体激动剂

中图分类号: R 558⁺²

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0108-05

Biological agents in adult chronic primary immune thrombocytopenia

XU Hong-ming, FENG Jin-shan* (Institute of Hematology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is generally treated with first-line therapy such as glucocorticoids and/or intravenous immunoglobulin. However, second-line or advanced drug therapies including thrombopoietin receptor agonists, rituximab or combination therapy are necessary for some patients with chronic ITP. It has been found that new drugs such as fostamatinib, neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitors and new generation thrombopoietin receptor agonists may be effective in adult chronic ITP. This paper reviews the application of biologics in adult chronic ITP.

Key words: Primary immune thrombocytopenia; biologics; thrombopoietin receptor agonists

收稿日期: 2021-08-05

作者简介: 许洪铭(1995-),男,在读硕士研究生

通信作者: 冯锦山(1980-),男,博士,副研究员, E-mail: jinshanfeng@foxmail.com