

· 特约综述 ·

自身免疫性垂体炎发病机制的研究进展

陈晓依^{1,2} 赵靖宇³ 陈树春^{2,*}

1.河北北方学院研究生学院 (河北 张家口 075000)

2.河北省人民医院内分泌科 (河北 石家庄 050051)

3.华北理工大学研究生学院 (河北 唐山 063210)

【摘要】 自身免疫性垂体炎(AH)是一种罕见的垂体炎性疾病。其临床表现主要以垂体内分泌异常或炎症压迫为特征,典型症状为头痛、视觉受压、多饮、多尿等,并可伴有其他自身免疫性疾病。尽管进行了大量研究,但AH的发病机制尚未完全阐明。因此本文讨论了最近关于自身免疫性垂体炎的潜在机制的发现,以深刻理解AH发生发展的病理生理过程,并可能为AH的诊断和治疗提供新的方向。

【关键词】 垂体炎; IgG4; 免疫检查点抑制剂; 发病机制

【中图分类号】 R322.5+4; R593

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.002

Research Progress on the Pathogenesis of Autoimmune Hypophysitis

CHEN Xiao-yi^{1,2}, ZHAO Jing-yu³, CHEN Shu-chun^{2,*}.

1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

2. Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

3. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China

Abstract: Autoimmune hypophysitis (AH) is a rare inflammatory disease of the pituitary gland. Its clinical manifestations are mainly characterized by abnormal pituitary secretion or inflammatory compression. The typical symptoms are headache, visual stress, polydipsia, polyuria, etc, and may be accompanied by other autoimmune diseases. Despite extensive research, the pathogenesis of AH has not yet been fully elucidated. This article discusses the recent discoveries about the underlying mechanism of autoimmune hypophysitis, in order to deeply understand the pathophysiological process of the occurrence and development of AH, and may provide a new direction for the diagnosis and treatment of AH.

Keywords: Hypophysitis; IgG4; Immune Checkpoint Inhibitors; Pathogenesis

自身免疫性垂体炎(Autoimmune hypophysitis, AH)是一种由自身免疫介导的脑垂体慢性炎症,有原发性和继发性两种形式。原发性垂体炎是指由于未知病因导致的局限于垂体及邻近组织的炎症;而继发性垂体炎是由明确病因或垂体受累引发的垂体炎症,同时伴有更广泛的已知全身性疾病^[1]。原发性垂体炎按照病理类型分为淋巴细胞性垂体炎(Lymphocytic hypophysitis, LYH)、肉芽肿性垂体炎(Granulomatous hypophysitis, GHy)、黄瘤病性垂体炎

(Xanthomatous hypophysitis, XaHy)、IgG4相关性垂体炎(IgG4-related hypophysitis)、坏死性垂体炎和混合性垂体炎,其中最常见的是淋巴细胞性垂体炎^[2]。近年来,报告的原发性垂体炎及相关的病例,包括由免疫检查点抑制剂诱导的垂体炎(Immunotherapy induced hypophysitis, IH),数量日渐增长。随着这些越来越多的数据,越来越多聚焦在这些疾病的临床表现、生化评估及影像学研究等方面^[3]。然而,自身免疫性垂体炎仍然相对罕见,年发病率为1/900万,且其发病机制仍不完全清楚^[4]。现就自身免疫性垂体炎的潜在机制作一综述,以帮助临床医生提高早期识别水平,加强对该疾病的诊治,避免发生医疗事件,改善患者的生活质量。

1 淋巴细胞性垂体炎

淋巴细胞性垂体炎(LYH)是原发性垂体炎最常见的形式。其特征是淋巴细胞和浆细胞浸润垂体腺,并可在浸润累及部位的基础上进一步有特征性的表现:垂体前叶(淋巴细胞性腺垂体炎, LAH)或垂体后叶(淋巴细胞性漏斗部神经垂体炎, LINH),或垂体前后叶合并病变(淋巴细胞性全垂体炎, LPH)^[5]。临床表现上有很大的不同,从无症状的自我限制的情况到垂体激素水平不同程度低下、由于蝶鞍占位性病变所致颅神经受损或更严重的并发症,如肾上腺危象可危及生命。目前比较公认的是该疾病主要病因在于自身免疫,但具体的发生机制尚不明确^[6]。

1.1 循环自身抗体 接近半数的LYH患者常合并其他自身免疫性疾病,例如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、银屑病、原发性胆汁性肝硬化、乳糜泻等^[7]。自身免疫性疾病的共同点是靶器官的单核(主要是淋巴细胞)浸润,最终造成靶器官结构的损伤和功能紊乱。同样常见的是循环自身抗体的存在,其数量远多于自身免疫性疾病,并且不断被发现^[8]。在自身免疫性垂体炎中报道了不同的自身抗体,包括抗 α -烯醇化酶、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、垂体特异性因子(PGSF)1和2、分泌颗粒素2、

第一作者: 陈晓依, 女, 医师, 主要研究方向: 内分泌与代谢病。

E-mail: 15103387997@163.com

*通讯作者: 陈树春, 女, 主任医师, 主要研究方向: 内分泌与代谢病。

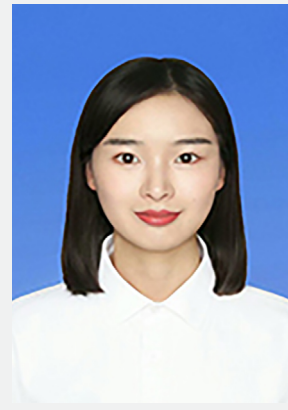
E-mail: guang6701@sina.com

ACTH、TSH、GH、绒毛膜生长抑素和促肾上腺皮质激素特异性转录因子(TPIT)等的垂体抗体^[7-9]。然而,由于缺乏高度的敏感性和特异性,这些抗体的致病性尚未得到证实^[10]。最近,抗rabphilin抗体被发现是LINH的生物标志物。rabphilin-3A参与激素或神经递质的释放,主要在大脑中表达,包括存在AVP的垂体后叶和下丘脑。rabphilin-3A抗体是中枢性尿崩症的原因还是LINH的结果尚不清楚。然而,在76%的LINH患者和11%的LAH患者中检测到rabphilin-3A抗体。相比之下,在没有淋巴细胞性垂体炎的鞍区/鞍区肿块患者中不存在这些抗体,这表明对rabphilin-3A的免疫耐受性的破坏可能导致LINH^[11]。有人提出LAH患者的发病与怀孕有关。Mannik等^[12]认为机制可能是胎盘和垂体表达同一种抗原,怀孕胎盘和垂体表达的抗原同时受到母体免疫系统的攻击后,机体产生免疫应答,引起特异性垂体炎症。研究表明,胎盘催乳素与GH具有高度同源性。有学者还发现胎盘的合体滋养层细胞和垂体都表达有 α -烯醇化酶和神经元特异性烯醇化酶,能够支持这一说法^[13]。然而,随着更多病例的报告,LYH在其他年龄组的女性以男性中也有发生。也有研究认为LYH是体内免疫系统激活,垂体抗原被免疫细胞识别,进而受到攻击,但这一免疫攻击的启动原因尚不明确。

1.2 活化的T细胞 研究发现,AH是一种T细胞介导的,而不是自身抗体介导的自身免疫性疾病^[14]。两例原发性垂体炎病例的报告表明,CD4⁺T淋巴细胞是主要的垂体浸润免疫细胞群^[15]。与T细胞不同,其他免疫细胞,如B细胞、浆细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或多核巨细胞等,在临床诊断为AH的所有患者的垂体中均不检测到^[7,15]。据报道,LYH怀孕患者的垂体中显示出大量具有活化表型(颗粒酶B⁺)的CD8⁺T细胞^[16]。且在生长激素诱导的垂体炎小鼠垂体中的T细胞表现出也原位活化的特征,CD4⁺T细胞占主导地位并具有特定表型,其中T辅助细胞1(Th1)和17(Th17)细胞分别产生干扰素- γ 和白细胞介素(IL)-17,而IFN- γ 和IL-17均参与其他自身免疫性疾病的发病机制,如甲状腺炎、多发性硬化症和1型糖尿病^[17]。在遗传病理生理学方面,HLA标志物DR53和DQ8与LYH密切相关。HLA-DQ8在淋巴细胞性垂体炎患者中的比值比是另一个鞍区肿块的对照组的23.1倍^[18]。这些关联表明抗原呈递给T细胞在LYH发病机制中的重要性。

2 IgG4相关性垂体炎

免疫球蛋白G4相关疾病(IgG4-RD)是一种全身性复发和缓解性纤维炎症疾病,其特征是组织中有IgG4阳性浆细胞浸润。几乎每个器官都有IgG4-RD的报道,多见于腹膜后、唾液腺和胰腺,相关的表现有腹膜后纤维化、Mikulicz病和自身免疫性胰腺炎^[19]。脑垂体受累是最少见的。IgG4相关垂体炎是IgG4相关性疾病的一种,是一种新发现的垂体炎亚型,其主要特点是浆细胞对垂体和(或)垂体柄的浸润,导致垂体功能改变或占位效应。该病由Vliet和Perenboom^[20]于2004年首先描述,然而,由于报告病例数有限,临床医生对病情缺乏认识和知识,且难以从垂体获取组织进行病理评估,IgG4相关



陈晓依, 本科及研究生期间成绩名列前茅,连续多年获得奖学金,并顺利通过全国大学生英语六级考试、全国计算机等级考试二级;曾获得“优秀班干部”“优秀先进个人”等荣誉称号;曾获得2017年第六届“挑战杯”大学生课外学术科技作品竞赛省级二等奖,2019年第七届“挑战杯”大学生课外学术科技作品竞赛省级特等奖、一等奖;学术成就:发表论文4篇,获得2017年第六届“挑战杯”大学生课外学术科技作品竞赛二等奖、2019年第七届“挑战杯”大学生课外学术科技作品竞赛特等奖。



陈树春, 博士,教授,河北省人民医院内分泌科副主任、科主任,博士研究生导师。享受国务院津贴专家,担任河北省省管优秀专家,河北省有突出贡献的中青年专家,河北省代谢性疾病临床研究中心主任,河北省医学会糖尿病分会候任主委,河北省预防医学会内分泌代谢病防治专委会主委等。从事内分泌工作多年,有较丰富的临床经验,擅长内分泌疾病的诊断及治疗,特别是糖尿病及糖尿病肾病,周围神经病变,甲状腺疾病(包括甲亢、甲减、甲状腺炎)、垂体疾病、

肾上腺疾病、尿崩症以及顽固性低钠血症的诊断及治疗。获得1项省科技进步一等奖,2项二等奖,多项主持科研项目,发表论文100余篇,主编著作5部。

垂体炎的患病率和临床特征仍未完全确定,一些数据表明IgG4相关垂体炎的患病率被低估^[21]。IgG4相关性垂体炎的具体发病机制尚未明了,大多是针对IgG4相关性疾病的研究。

2.1 基因遗传学 多项研究表明,遗传因素参与了IgG4-RD的发病。基因研究显示,由MHCII类等位基因HLA-DRB1*0405和DQB1*0401组成的单倍型与自身免疫性胰腺炎相关。Fc受体类似物3基因3(FCRL3)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4基因(CTLA4)和电压门控钾通道亚家族成员3基因(KCNA3)也被认为在IgG4-RD中发挥作用^[22]。最近,一项涉及日本个体的全基因组关联研究揭示了HLA-DRB1和FCGR2B区域是IgG4-RD的易感位点^[23]。HLA-DRB1和IgG4-RD之间的遗传关联突出了HLA位点在发病中的基础作用,就像其他自身免疫性或过敏性疾病(如哮喘)一样。三分之一的IgG4-RD患者有特异性疾病的病史,包括过敏性鼻炎、哮喘和特应性皮炎,血清IgE水平的升高经常被观察到。FC γ R2B是唯一在B细胞中表达的FCGR家族成员,是一种抑制性Fc γ 受体。它在清除自身反应性B细胞中起着重要作用。FCGR2B区的单核苷酸多态性对FC γ R2B的表达有影响,提示该单核苷酸多态性参与了IgG4-RD的发病过程^[23]。

2.2 免疫机制 研究发现,IgG4相关性疾病患者体内存在异常

的免疫反应。正常状态下,外周血单个核细胞(PBMC)仅通过NOD样受体-2产生IgG4。IgG4-RD患者的非特异性免疫常发生异常,NOD样受体和Toll样受体与相应的配体结合,刺激PBMC产生IgG4,PBMC表面的抗原暴露,导致人体免疫细胞的调节功能异常,最终造成人体免疫功能紊乱^[24]。IgG4-RD患者体内Th2型免疫反应激活,Treg细胞数量增多,其产生的TGF- β 具有诱导纤维组织增生的作用;Th2型免疫反应相关细胞因子IL-4、IL-13等表达增多,进而促进B细胞生成IgG4、IgE及嗜酸性粒细胞的迁徙;CD40及其配体、CXC趋化因子受体5(CXCR5)和CXC趋化因子配体13(CXCL13)在浸润的浆细胞和淋巴细胞中表达增加,提示受体-配体相互作用可能与免疫球蛋白产生、淋巴细胞招募及B细胞激活相关^[25]。CXCL13对毛囊Tfh的募集至关重要,血浆CXCL13可以作为生发中心活动的生物标志物。自身抗原持续或反复的暴露造成生发中心成熟,产生IgG4的B细胞被保留,而产生IgE的B细胞被淘汰,导致病变部位大量IgG4阳性浆细胞浸润,致使人体免疫功能失调^[26]。

3 免疫检查点抑制剂诱导的垂体炎

免疫检查点抑制剂是一种新兴的肿瘤免疫治疗方法,通过靶向细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4,CTLA-4)、程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)和程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1,PD-L1)起到抗肿瘤作用,并使晚期肿瘤患者的生命时间得到延长。然而,免疫检查点抑制剂在激活免疫系统抗肿瘤的同时,也可能对患者的多个器官系统造成损伤,内分泌副反应是其最为常见的副反应之一,易感性可能是由垂体、甲状腺和肾上腺的高血管分布引起的^[27]。

免疫检查点抑制剂诱导的垂体炎是一种新兴的临床实体。研究表明,IH的发病率相差甚远,从1.8%到18.3%不等^[28],与患者年龄、性别、药物的剂量和种类有关。研究发现,男性、年龄较大和较高的药物剂量是IH的危险因素。Caturegli等^[29]回顾128例因抗CTLA-4治疗引起的垂体炎,结果发现男女比例接近4:1。这一现象与淋巴细胞性垂体炎相反,淋巴细胞性垂体炎在女性中更为常见(男女比例通常为1:3)。ICPi治疗(特别是伊匹单抗)经常用于黑色素瘤,而男性黑色素瘤的发生率高于女性,因此导致ICPi相关性垂体炎的男性病例数量可能更为突出;然而,即使将这一点纳入考虑(校正后),男性中ICPi相关的垂体炎的发生率似乎仍然较高。近年来,随着ICPi的广泛使用,ICPi诱导的垂体炎的发病率不断增加,但其发病机制尚不清楚。

3.1 免疫反应 研究报道,IH的发生与过度免疫激活相关,是一种自身免疫反应。免疫检查点是T淋巴细胞表面的分子,在免疫自体耐受、自身免疫的预防和免疫系统反应的调节中发挥重要作用。CTLA-4和PD-1就是这样的两个分子,它们具有抑制T细胞活性的功能,是几种用于治疗癌症的药物的靶点。据报道,抗CTLA-4治疗比抗PD-1/PD-L1治疗更容易导致垂体炎^[30]。这可能是由T细胞在应答每种药物时产生的自身反

应效应的差异引起的;然而,尚不清楚确切的原因。体外研究和小鼠模型中的研究显示在伊匹单抗(ipilimumab)相关的垂体炎可激活抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和补体途径的潜在作用^[31]。抗CTLA-4药物能够激活近期的胸腺迁移,而抗PD-1/PD-L1药物更可能作用于已存在的外周效应T细胞。因此,抗CTLA-4药物可产生新的垂体效应T细胞,而抗PD-1/PD-L1可增强已存在的垂体反应性T细胞的活性。此外,垂体表达CTLA-4,使其成为这些药物的直接靶点。有学者通过^[29]尸检发现,自身免疫反应(包括II型和IV型超敏反应)可能介导了抗CTLA-4诱导的垂体炎的发生。

3.2 CTLA-4基因多态性 研究发现,大多数CTLA-4基因多态性不改变CTLA-4蛋白的氨基酸序列,所以预期这些多态性不会改变抗-CTLA-4抗体对CTLA-4的结合亲和力^[32]。相反,多态性可能改变CTLA-4的表达水平,这可能影响CTLA-4抗体的功效,使患者或多或少地倾向于容易发生CTLA-4阻断诱导的垂体炎。

3.3 抗垂体抗体 Iwama等^[33]的研究发现,7例患者经伊匹单抗治疗后,发现存在垂体炎和抗垂体抗体,而13例治疗后并未发现垂体炎和抗垂体抗体。这些抗垂体抗体在基线时(未使用伊匹单抗)均为阴性。进一步的研究表明,垂体抗体主要识别垂体中的促甲状腺细胞;在部分病例抗体还可识别肾上腺皮质细胞和促性腺激素细胞。抗垂体抗体是否在ICPi诱导的垂体炎的发病机制、预测或预后中发挥作用仍不清楚。

4 结论与展望

综上所述,自身免疫性垂体炎是一种少见的内分泌疾病,其发病机制极其多样复杂,可能与多种因素有关,如自身免疫、循环自身抗体、基因遗传、基因多态性等。然而,随着放射学、生化和免疫学的发展,越来越多的垂体炎得到诊断,更为复杂的机制还有待更深一步的探讨和研究。新近报道的与垂体炎相关的新的临床实体也证实了该病的异质性,为了解垂体炎的发病机制、定义以及抗垂体抗体的意义提供了重要线索。

参考文献

- [1] Chiloire S, Capoluongo E D, Tartaglione T, et al. The changing clinical spectrum of hypophysitis[J]. Trends Endocrinol Metabolism, 2019, 30(9): 590-602.
- [2] 杨祖威, 孙首悦. 自身免疫性垂体炎[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 1008-1012.
- [3] Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Stratakis. Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions[J]. Rev Endocr Metab Disord. 2018, 12, 19(4): 335-347.
- [4] Imber B S, Lee H S, Kunwar S, et al. Hypophysitis: A single-center case series[J]. Pituitary, 2015, 18(5): 630-641.
- [5] 陈晓晓, 陈树春. 2020年日本内分泌学会《自身免疫性垂体炎和IgG4相关垂体炎的诊断和治疗指南》解析及对我国全科诊疗的启示[J]. 中国全科医学, 2020(36): 4535-4540.
- [6] Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis[J]. Autoimmun Rev, 2014; 13(4/5): 412-416.

(下转第12页)

- [7] Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(5): 599-614.
- [8] Ileana-Dumbrava E, Subbiah V. Autoimmune hypophysitis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): e123.
- [9] Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis J G, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6): 101371.
- [10] Chiloiro S, Giampietro A, Angelini F, et al. Markers of humoral and cell-mediated immune response in primary autoimmune hypophysitis: A pilot study[J]. *Endocrine*, 2021, 73(2): 308-315.
- [11] Yasuda Y, Iwama S, Kiyota A, et al. Critical role of rabphilin-3A in the pathophysiology of experimental lymphocytic neurohypophysitis[J]. *J Pathol*, 2018, 244(4): 469-478.
- [12] Mannik J, Vaas P, Rull K, et al. Differential expression profile of growth hormone/chorionic somatomotropin genes in placenta of small-and large-for-gestational-age newborns[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2433-2442.
- [13] O'dwyer D T, Smith A I, Matthew M L, et al. Identification of the 49-kDa autoantigen associated with lymphocytic hypophysitis as alpha-enolase[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 752-757.
- [14] Lin H H, Gutenberg A, Chen T Y, et al. In situ activation of pituitary-infiltrating T lymphocytes in autoimmune hypophysitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43492.
- [15] Mirocha S, Elagin R B, Salamat S, et al. T regulatory cells distinguish two types of primary hypophysitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 155(3): 403-411.
- [16] Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M, et al. Pituitary disease in pregnancy: Special aspects of diagnosis and treatment?[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019, 79(4): 365-374.
- [17] Chalan P, Thomas N, Caturegli P. Th17 Cells Contribute to the Pathology of Autoimmune Hypophysitis[J]. *J Immunol*, 2021, 206(11): 2536-2543.
- [18] Heaney A P, Sumrell B, Rajalingam R, et al. HLA Markers DQ8 and DR53 are Associated with lymphocytic hypophysitis and may aid in differential diagnosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4092-4097.
- [19] Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, et al. Imaging findings in hypophysitis: A review[J]. *Radiol Med*, 2020, 125(3): 319-328.
- [20] van der Vliet H J, Perenboom R M. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(11): 896-897.
- [21] Joshi M N, Whitelaw B C, Carroll P V. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hypophysitis: Diagnosis and treatment[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(3): 151-163.
- [22] Schwetje K E, Dahiya S M. Sellar Tumors[J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(2): 305-329.
- [23] Ishikawa Y, Terao C. Genetic analysis of IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(1): 17-23.
- [24] Takahashi Y. Mechanisms I N Endocrinology: Autoimmune hypopituitarism: Novel mechanistic insights[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(4): 59-66.
- [25] Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, et al. Autoimmune pituitary disease: New concepts with clinical implications[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): bnz003.
- [26] Türe U, De Bellis A, Harput M V, et al. Hypophysitis: A novel autoimmune endocrine disease. A literature review and case report[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): 415-429.
- [27] Fernandes S, Varlamov E V, McCartney S, et al. A novel etiology of hypophysitis: Immune checkpoint inhibitors[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 387-399.
- [28] Joshi M N, Whitelaw B C, Palomar M T, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: Clinical review[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(3): 331-339.
- [29] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(12): 3225-3235.
- [30] Angelousi A, Alexandraki K, Tsoli M, et al. Hypophysitis (Including IgG4 and Immunotherapy) [J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(9/10): 822-835.
- [31] Tahir S A, Gao J, Miura Y, et al. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities[J]. *PNAS*, 2019, 116(44): 22246-22251.
- [32] Paschou S A, Stefanaki K, Psaltopoulou T, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(1): 100011.
- [33] Iwama S, De Remigis 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.

(收稿日期: 2021-11-01)