

免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌相关多内分泌腺体损伤7例分析

王延雪¹, 鹿星梦¹, 李淑婷¹, 齐梦亚¹, 丁晓燕², 李新刚¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院内 分泌科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤内科, 北京 100015)

摘要: **目的** 分析中晚期原发性肝癌患者使用免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 后出现多个内分泌腺体损伤的临床特征。**方法** 对2023年1月1日至2024年11月30日于首都医科大学附属北京地坛医院就诊且使用ICIs后出现2个及2个以上内分泌腺体功能异常的患者进行回顾性分析, 包括临床表现、实验室检查、影像学特征、治疗及预后。**结果** 共纳入7例患者, 其中男性5例, 女性2例, 年龄 (61.3 ± 9.2) 岁。所有患者均接受了程序性死亡受体 (programmed death-1, PD-1) 单抗联合酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 治疗。出现甲状腺功能异常的时间为使用ICIs后25 (7, 28.5) 周, 出现垂体功能损伤的时间为使用ICIs后33 (30, 48.5) 周。主要临床表现为乏力。所有患者均出现中枢性肾上腺皮质功能减退, 4例符合肾上腺危象。甲状腺功能异常的主要形式是原发性甲状腺功能减退。5例患者先出现甲状腺功能异常, 后出现垂体损伤, 其中3例患者肾上腺皮质功能减退症状发生于甲状腺激素替代治疗后。**结论** ICIs可导致多内分泌腺体损伤, 主要表现为中枢性肾上腺皮质功能减退甚至肾上腺危象以及原发性甲状腺功能异常, 建议行甲状腺激素替代治疗前先完善下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能评估, 正确评估并替代治疗有助于提高免疫治疗的安全性。**关键词:** 原发性肝癌; 免疫检查点抑制剂; 多内分泌腺体损伤

Analysis of 7 cases of multiple endocrine gland injury associated with immune checkpoint inhibitors in the treatment of primary liver cancer

Wang Yanxue¹, Lu Xingmeng¹, Li Shuting¹, Qi Mengya¹, Ding Xiaoyan², Li Xingang¹ (1. Department of Endocrinology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China 2. Department of Medical Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of multiple endocrine gland injuries in patients with intermediate to advanced primary hepatocellular carcinoma following treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University and developed dysfunction in two or more endocrine glands after ICIs therapy from January 1st 2023 to November 30th 2024. Clinical manifestations, laboratory tests, imaging features, treatment and prognosis were evaluated. **Results** A total of 7 patients were included, including 5 males and 2 females, with an age of (61.3 ± 9.2) years old. All patients received programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy. Thyroid dysfunction occurred at 25 (7, 28.5) weeks post-ICIs initiation, while pituitary dysfunction occurred at 33 (30, 48.5) weeks. The primary clinical manifestation was fatigue. All patients developed secondary adrenal insufficiency, and 4 cases were consistent with adrenal crisis. The

predominant form of thyroid dysfunction was primary hypothyroidism. Five patients exhibited thyroid dysfunction prior to pituitary injury, among which three patients experienced adrenal cortex dysfunction symptoms after thyroid hormone replacement therapy. **Conclusions** ICIs could induce multiple endocrine gland injuries, and the primary manifesting were secondary adrenal insufficiency (including adrenal crisis) and primary thyroid dysfunction. It was recommended to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function before initiating thyroid hormone replacement therapy. Accurate evaluation and appropriate replacement therapy were crucial for enhancing the safety of immunotherapy.

Keywords: Primary liver cancer; Immune checkpoint inhibitors; Multiple endocrine gland injuries

原发性肝癌是全球范围内病死率居第4位的恶性肿瘤,在我国已居恶性肿瘤病死率第2位^[1]。由于肝癌起病隐匿,超过70%的患者在首次诊断时已失去根治性手术的机会,因此系统治疗成为中晚期肝癌的重要治疗手段。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)中程序性死亡受体(programmed death-1, PD-1)替雷利珠单抗克隆抗体或信迪利单抗克隆抗体、分子靶向药物仑伐替尼均为目前指南推荐的一线系统抗肿瘤治疗^[2]。ICIs通过阻断免疫抑制分子,重新激活效应T细胞特异性杀伤肿瘤细胞的功能,从而发挥抗肿瘤作用^[3]。然而,这类药物在增强免疫系统攻击肿瘤的同时,也可能因免疫细胞过度活化而引发自身免疫性损伤,即免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。在内分泌系统方面,irAEs常累及垂体、甲状腺、胰腺及肾上腺等重要内分泌器官,导致相应内分泌功能障碍^[4]。已有较多研究报道了ICIs引发的单一内分泌器官损伤,但其导致多内分泌腺体损伤的报道较少,聚焦原发性肝癌治疗相关的报道更为鲜见。本研究旨在通过回顾性分析ICIs治疗原发性肝癌导致多内分泌腺体损伤的病例,总结其临床特征,以提高临床对该类疾病的认识,避免误诊误治。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2023年1月1日至2024年11月30日于首都医科大学附属北京地坛医院住院的因中晚期原发性肝癌使用ICIs后出现内分泌不良反应的7例患者的临床资料。入组标准:研究对象需经病史采集、临床症状评估、实验室检测及影像学检查确诊为ICIs所致内分泌系统免疫相关不良事件。诊断及排除标准依据《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)》^[4]制定。诊断标准:①有明确的ICIs用药史,且内分泌腺体功能障碍发生于药物治疗后;②治疗前内分

泌腺体功能评估正常,治疗后出现至少2种内分泌激素水平异常,并伴有乏力或其他相关临床症状。排除标准:既往存在垂体、甲状腺或肾上腺等内分泌器官疾病史。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准,批件文号:京地伦科字【2021】第(041)-01号。

1.2 研究方法

1.2.1 定义及诊断标准 ①原发性甲状腺功能减退:促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)升高(参考范围0.35~4.94 mU/L),游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)降低(参考范围9.03~19.09 pmol/L),游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)正常或降低(参考范围2.43~6.02 pmol/L);亚临床甲状腺功能减退为TSH水平高于正常,FT₄和FT₃处于正常范围。②甲状腺毒症:甲状腺激素水平高于正常,TSH低于正常范围。③中枢性肾上腺皮质功能减退:早8点皮质醇<80 nmol/L(参考范围166~507 nmol/L),促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)低于正常或处于正常值下限(参考范围1.58~13.93 pmol/L)。④孤立性促肾上腺皮质激素缺乏(isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency, IAD):除ACTH缺乏外不伴其他垂体激素缺乏的中枢性肾上腺皮质功能减退症。

1.2.2 临床资料收集

1.2.2.1 基本信息采集 ①人口学特征:记录患者的年龄、性别等基本信息;②病史资料:详细收集现病史、用药史及既往病史;③体格检查:进行系统的临床查体。

1.2.2.2 实验室检测 基础生物化学指标:检测血尿电解质水平、空腹血糖、尿比重及肝肾功能指标;采用电化学发光法进行下列内分泌腺激素测定:甲状腺激素包括血清TSH、FT₃、FT₄,甲状腺自身抗体包括甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid

表2 ICI相关多内分泌腺体损伤患者的实验室和影像学资料

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7
血压 (mmHg)	98/65	92/60	90/67	98/63	95/60	86/49	121/81
空腹血糖 (mmol/L)	3.88	4.81	3.85	3.54	2.59	5.83	6.61
Na ⁺ (mmol/L)	131	118.2	134.8	126.8	126.2	128.6	120.5
皮质醇 (nmol/L)	15.80	13.40	28.00	11.04	5.52	6.90	34.59
ACTH (ng/L)	9.33	4.39	20.90	3.50	1.50	4.13	3.13
TSH (mU/L)	0.08	33.85	0/10.55 ^a	0/51.39 ^a	0.08	25.00	40.24
FT ₃ (pmol/L)	6.38	4.54	10.81/3.40 ^a	8.82/1.91 ^a	3.94	4.30	3.70
FT ₄ (pmol/L)	15.87	9.55	26.19/6.84 ^a	29.80/7.10 ^a	13.29	8.13	9.42
TPOAb	阴性	阴性	阴性	-	-	阴性	阴性
TgAb	阴性	阴性	29.59	-	-	阴性	阴性
TRAb	-	-	阴性	-	-	阴性	-
垂体磁共振	未见异常	未见异常	-	未见异常	未见异常	右侧可疑T2WI稍高信号结节	-
甲状腺超声	未见异常	左叶囊性结节	-	-	-	未见异常	-

注：为出现肾上腺皮质功能不全临床表现时的血压；^a病例3和病例4甲状腺损伤表现为先甲状腺毒症后甲状腺功能减退，“/”前为甲状腺毒症时的数据，“/”后为甲状腺功能减退时的数据；“-”为未进行相关检查。

素剂量。

预后（随访至2025年2月）：根据mRECISTv1.1标准评价肿瘤疗效：病例1停用ICIs及靶向药物，3个月随访评价为疾病稳定，后患者失访。其余6例患者均继续应用ICIs及靶向治疗。病例2在1年随访时为完全缓解；病例3、病例4在8个月随访时为完全缓解；病例5在5个月随访时为疾病稳定；病例6在4个月随访时为疾病进展；病例7在2个月随访时为疾病进展。内分泌腺体功能：7例患者均长期应用糖皮质激素，精神、食欲、体力等一般情况稳定，电解质、血压正常。5例甲状腺功能减退患者继续应用左甲状腺素，甲状腺功能控制正常。

3 讨论

本文报道了7例应用ICIs（均为PD-1单抗）联合分子靶向（均为仑伐替尼）治疗中晚期原发性肝癌导致多内分泌腺体损伤的病例。7例患者均表现为中枢性肾上腺皮质功能减退合并原发性甲状腺功能异常，甲状腺功能异常方面以原发性甲状腺功能减退为主（5例），另有3例合并低促性腺激素性腺功能减退，此3例可诊断垂体炎，其余4例为IAD。除2例患者甲状腺功能异常与中枢性肾上腺皮质功能减退同时发生外，其余5例均为先出现甲状腺功能异常后出现中枢性肾上腺皮质功能减退。中枢性肾上腺皮质功能减退的临床表现方面所有患者均有乏力表现，其次是消化道症状（食欲不振、恶心呕吐、腹泻）以及神经精神症状、发热、低血压及低钠血症等；甲状腺功能异常并无明显症状，均为常规检查发现，甲状腺毒症均进行呈自限性。

本文7例患者所应用的仑伐替尼为目前中晚期肝癌的一线靶向治疗药物，其为多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKI）类药物。甲状腺功能异常是TKI治疗最常见的内分泌系统不良反应^[5]，破坏性甲状腺炎是其主要机制^[6]。20%~30%接受TKI治疗的患者会发生甲状腺疾病，甲状腺功能减退的发生率（33.2%）远高于甲状腺功能亢进（3.14%）^[7]。甲状腺毒症通常在治疗6周后出现，80%是短暂的^[8,9]。甲状腺功能减退发生在治疗约5个月^[10]，可能是暂时性，也可能是永久性，严重程度从亚临床甲状腺功能减退到明显甲状腺功能减退均可能。TKI相关甲状腺功能障碍的风险因素包括女性和累积药物摄入量^[11]。甲状腺功能损伤也是ICIs最常见的内分泌不良反应之一，多见于PD-1治疗，《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）》^[4]指出其发病率为5%~10%。当前国内一项纳入ICIs导致甲状腺功能异常的最大样本的研究表明ICIs相关甲状腺功能损伤的发病率为44%，显性甲状腺功能减退最常见（伴或不伴一过性甲状腺毒症），首次出现临床表现的中位时间甲状腺毒症为49 d，甲状腺功能减退为98 d。年轻、既往甲状腺疾病史、基线TSH升高与甲状腺功能减退发生有关^[12]。ICIs相关性甲状腺炎的发病机制可能与桥本甲状腺炎相似，由甲状腺淋巴细胞浸润和随后的甲状腺细胞破坏介导^[13]。动物模型研究表明CD4⁺ T细胞可能发挥重要作用^[14]。本文患者有4例出现甲状腺毒症，均为一过性，出现的中位时间为治疗22周，甲状腺功能减退出现的中

位时间为治疗25周,较上述报道晚,可能与例数较少有关。本文7例患者既往均无甲状腺疾病史,甲状腺功能异常原因推测与PD-1及TKI治疗均有关。Tsai等^[15]报道ICIs + TKI导致甲状腺功能异常的发生率为63.2%,远高于单独使用。Yamauchi等^[16]研究也发现先前使用TKI是甲状腺相关irAEs的风险因素之一。目前研究显示无论免疫治疗还是靶向治疗后出现甲状腺功能异常均是肿瘤无进展生存期和总生存期改善的提示^[17]。

本文的7例患者均出现中枢性肾上腺皮质功能减退,4例符合肾上腺危象,3例可诊断垂体炎。有研究表明,在接受ICIs治疗的患者中,11%~14%发生垂体炎,其患病率因使用ICIs类型而异,抗PD-1抗体相关患病率较低(0.02%~3%)^[18]。但本文患者均应用抗PD-1抗体,提示临床医生仍需提高警惕。ICIs相关性垂体炎的平均发病年龄为55.5~64.5岁,男性发病率是女性的2~5倍。垂体炎通常影响垂体前叶,不影响垂体后叶,故很少发生尿崩症^[19]。一项荟萃分析显示,ICIs剂量似乎不影响垂体炎的患病率^[20]。由于TKI除甲状腺外很少导致其他内分泌系统损伤,故本文患者中枢性肾上腺皮质功能减退及垂体炎主要与ICIs相关。一项纳入94例PD-1抑制剂诱导的垂体irAEs研究中,82.98%(78/94)的患者表现为IAD,100.0%(94/94)的患者表现为中枢性肾上腺皮质功能不全,78.33%的患者表现为垂体无异常(47/60),患者均未出现垂体肿大、头痛、视野缺损、垂体多种功能损害等垂体炎的典型表现^[21]。这与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4抑制剂所致垂体炎不同,其最常见的表现为头痛,垂体磁共振通常可见垂体增大^[22]。本文患者以IAD为主,5例完善了垂体或头颅磁共振的患者均未见垂体肿大,亦无头痛等典型表现,与上述特征相符。这提示抗PD-1抗体所致垂体炎与其他ICIs有所不同,因症状无特异性,易与肿瘤或感染等症状相混淆,临床医生需提高认识。抗PD-1抗体相关性垂体炎的发病时间为治疗开始后24~26周^[23]。大多数中枢性肾上腺皮质功能不全表现为永久性缺陷^[24]。发生ICIs相关性垂体炎的患者原发肿瘤的预后可能更好,因此早期发现和适当的激素替代治疗非常重要^[25]。目前专家共识^[4]建议CTCAE1~2级不需停用ICIs,3~4级急性期需暂停,激素替代治疗症状改善后再评估。本文患者发病的中位时间为抗PD-1抗体治疗开始后33周,较上述报道偏晚,但也可能与例数较少有关。所有患者均长期糖皮质激素替代治疗,4例患者肿瘤控制稳定或完全缓解。

目前ICIs治疗导致多内分泌腺体损伤的报道较少。陈颖等^[26]报道的12例ICIs相关多内分泌腺体损伤患者均出现原发性甲状腺功能减退及肾上腺皮质功能减退,其中11例为IAD,1例为原发性肾上腺皮质功能减退,1例先出现甲状腺功能减退后出现IAD。本文患者肾上腺皮质功能减退程度较该报道更重,可能与肿瘤类型及所用ICIs不同有关。另外本文3例为先甲状腺功能减退应用甲状腺素治疗后出现肾上腺危象,原因与甲状腺激素能够促进糖皮质激素的清除有关。欧洲肿瘤内科学会指南建议在ICIs治疗开始前检测皮质醇、TSH和游离甲状腺素,美国临床肿瘤学会及我国共识也建议在开始ICIs治疗后随访测量ACTH和皮质醇^[27]。笔者建议在出现原发性甲状腺功能减退应用甲状腺素治疗前亦需先检测皮质醇和ACTH,必要时先行糖皮质激素替代治疗,避免诱发肾上腺皮质危象的严重后果。

总之,ICIs(联合TKI)治疗可能导致多内分泌腺体损伤,表现为先原发甲状腺功能减退后中枢性肾上腺皮质功能减退,且症状不典型,肿瘤科和内分泌科医生应提高认识,早期识别并正确治疗可提高免疫治疗的安全性。但本研究病例均来源于单中心且样本量较小,随访时间相对较短,后续需扩大样本量、延长随访时间等进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 于明华,丁晓燕,陈京龙.晚期原发性肝癌新一线靶向药乐伐替尼研究进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(2):18-22.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].中华肝脏病杂志,2024,32(7):581-630.
- [3] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. CA Cancer J Clin,2020,70(2):86-104.
- [4] 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].中华内分泌代谢杂志,2021,37(1):1-16.
- [5] SHYAM SUNDER S, SHARMA U C, POKHAREL S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):262.
- [6] BASOLO A, MATRONE A, ELISEI R, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitors on thyroid function and thyroid hormone metabolism[J]. Semin Cancer Biol,2022,79:197-202.
- [7] GABORA K, PICIU A, BĂDULESCU I C, et al. Current evidence on thyroid related adverse events in patients treated with protein tyrosine kinase inhibitors[J]. Drug Metab Rev,2019,51(4):562-569.
- [8] ABDEL-RAHMAN O, FOUAD M. Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2014,14(9):1063-1073.
- [9] FALLAHI P, FERRARI S M, VITA R, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors[J]. Expert Opin Drug Saf,2014,13(6):723-

- 733.
- [10] KIM T D, SCHWARZ M, NOGAI H, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Thyroid*,2010,20(11):1209-1214.
- [11] LECHNER M G, VYAS C M, HAMNVIK O R, et al. Risk factors for new hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy in advanced nonthyroidal cancer patients[J]. *Thyroid*,2018,28(4):437-444.
- [12] WU L, XU Y, WANG X, et al. Thyroid dysfunction after immune checkpoint inhibitor treatment in a single-center Chinese cohort: a retrospective study[J]. *Endocrine*,2023,81(1):123-133.
- [13] IWAMA S, KOBAYASHI T, YASUDA Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2022,36(3):101660.
- [14] YASUDA Y, IWAMA S, SUGIYAMA D, et al. CD4⁺ T cells are essential for the development of destructive thyroiditis induced by anti-PD-1 antibody in thyroglobulin-immunized mice[J]. *Sci Transl Med*,2021,13(593):eabb7495.
- [15] TSAI K, MA H, LIANG T Z, et al. The combined effect of immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors on thyroid function[J]. *Thyroid*,2024,34(2):158-166.
- [16] YAMAUCHI I, YABE D. Best practices in the management of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur Thyroid J*,2025,14(1):e240328.
- [17] CHEUNG Y M, 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.
- [18] JESSEL S, WEISS S A, AUSTIN M, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis and patterns of loss of pituitary function[J]. *Front Oncol*,2022,12:836859.
- [19] 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.
- [20] SHULGIN B, KOSINSKY Y, OMEICHENKO A, et al. Dose dependence of treatment-related adverse events for immune checkpoint inhibitor therapies: a model-based meta-analysis[J]. *Oncoimmunology*, 2020,9(1):1748982.
- [21] YANG L, ZHANG Y, CHEN X, et al. Pituitary-related immune adverse events induced by programmed death Protein-1 inhibitors differ clinically from hypophysitis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2024,101(2):130-139.
- [22] IGLESIAS P, PEIRÓ I, BIAGETTI B, et al. Immunotherapy-induced isolated ACTH deficiency in cancer therapy[J]. *Endocr Relat Cancer*,2021,28(12):783-792.
- [23] WRIGHT J J, POWERS A C, JOHNSON D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2021,17(7):389-399.
- [24] TAN M H, IYENGAR R, MIZOKAMI-STOUT 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.
- [25] MIZUKOSHI T, FUKUOKA H, TAKAHASHI Y. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2022,36(3):101668.
- [26] 陈颖, 陈弘, 李晓牧. 免疫检查点抑制剂相关的多内分泌腺体损伤的病例分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2023,39(6):486-491.
- [27] IWAMA S, KOBAYASHI T, ARIMA H. Management, biomarkers and prognosis in people developing endocrinopathies associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2025,21(5):289-300.

收稿日期: 2025-03-02

王延雪, 鹿星梦, 李淑婷, 等. 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌相关多内分泌腺体损伤7例分析刘福川[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(2): 14-19.