

本文引文格式:夏亚楠,金锐,耿亚,等.1例免疫检查点抑制剂致甲状腺功能减退的个案报道并文献分析[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):313-318.

【论著与临床报道】

1例免疫检查点抑制剂致甲状腺功能减退的个案报道并文献分析

夏亚楠^{1,2},金锐¹,耿亚²,赵宁¹

- (1. 中国中医科学院西苑医院药学部,北京 100091;
2. 漯河医学高等专科学校第二附属医院药学部,河南 漯河 462300)

摘要:目的 分析免疫检查点抑制剂致甲状腺功能减退引起心肌酶升高的临床特点,为临床安全用药提供参考。方法 梳理临床药师参与的1例特瑞普利单抗致甲状腺功能减退引起心肌酶升高的治疗过程,并采用计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect 数据库(截至2024年5月),收集关于免疫检查点抑制剂致甲状腺功能减退症的个案报道,对纳入病例的临床资料、用药情况、不良反应的临床表现、发生时间、处置及转归等进行统计分析。结果 纳入免疫检查点抑制剂致甲状腺功能减退的个案报道67篇,共计81例患者,其中男性56例,女性25例;年龄31~85岁,平均年龄为(62.64±11.18)岁,经对症治疗后,79例患者好转,1例患者未用药,转归情况不明,1例患者死亡。结论 应提高对临床使用免疫检查点抑制剂时相关不良反应的关注,保证临床用药安全。

关键词:特瑞普利单抗;免疫检查点抑制剂;甲状腺功能减退症;心肌酶;文献分析

中图分类号:R979.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2025)02-0313-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.019

A case report of hypothyroidism induced by immune checkpoint inhibitors with literature analysis

XIA Yanan^{1,2}, JIN Rui¹, GENG Ya², ZHAO Ning¹

- (1. Department of Pharmacy, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462300, Henan, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of myocardial enzyme elevation induced by hypothyroidism caused by immune checkpoint inhibitors (ICIs) and to provide a reference for safe clinical medication. **Methods** The treatment process of a case of myocardial enzyme elevation secondary to hypothyroidism caused by Toripalimab, with the participation of clinical pharmacists, was reviewed. Computer-based searches were conducted in databases including CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, and ScienceDirect (up to May 2024) to collect case reports of hypothyroidism induced by ICIs. The clinical data, medication situation, clinical manifestations of adverse reactions, occurrence time, management, and outcomes of the included cases were statistically analyzed. **Results** A total of 67 case reports of hypothyroidism induced by ICIs were included, involving 81 patients. Among them, 56 were male and 25 were female, aged 31 to 85 years, with a mean age of (62.64±11.18) years. After symptomatic treatment, 79 patients showed improvement, 1 patient did not receive medication with an unclear outcome, and 1 patient died. **Conclusion** Attention should be paid to the relevant adverse reactions during the clinical use of ICIs to ensure safe clinical medication.

Key words: Toripalimab; immune checkpoint inhibitors; hypothyroidism; myocardial enzymes; literature analysis

基金项目:中国中医科学院西苑医院中医药临床科研一体化平台建设专项(XYZX0404-17)

第一作者:夏亚楠,主管中药师,研究方向:临床药学,E-mail:1039870028@qq.com

通讯作者:赵宁,副主任药师,研究方向:临床药学,E-mail:zhaoning0606@126.com

免疫检查点 (immune checkpoint) 是一类免疫抑制性分子, 由于其表达于免疫细胞上, 故可抑制免疫细胞功能, 使机体无法产生有效的抗肿瘤免疫应答。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 主要通过阻断免疫检查点通路, 重新激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫, 逆转免疫逃逸现象, 从而促进肿瘤细胞死亡^[1]。ICIs 已成为肿瘤治疗领域最具前景的疗法之一, 但其在抗肿瘤的同时也会产生某些严重的、偏离目标的免疫和炎症反应, 即免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。常见的内分泌系统 irAEs 是甲状腺毒性, 且出现时间较其他毒性较晚, 通常发生在治疗的早期, 中位发病时间大多发生在首次用药后 6 周左右^[2]。目前 ICIs 致甲状腺功能减退的案例报道较多, 少见 ICIs 致心肌酶升高的案例报道, 笔者对 1 例 ICIs-特瑞普利单抗治疗腮腺鳞癌致甲状腺功能减退进而引起心肌酶升高的病例进行分析, 并针对国内已上市 ICIs 致甲状腺功能减退的个案报道进行归纳整理, 总结分析 ICIs 致甲状腺功能减退的特点, 以为临床用药安全提供参考。现报道如下:

1 临床资料

1.1 病例资料 患者男, 35 岁, 身高 182 cm, 体重 88 kg, 以腮腺鳞癌伴颈部淋巴结转移术后 6 周为主诉于 2023 年 11 月 27 日至中国中医科学院西苑医院肿瘤科就诊。既往体健, 无药物、食物过敏史。患者 2019 年发现右侧颈部包块, 2023 年 3 月因肿物增大于北京大学第一医院行穿刺活检, 病理结果为低分化鳞癌。2023 年 7 月 PET-CT 结果提示右颈部及右腮腺多发软组织灶, 颈部 II 区淋巴结代谢增高, 考虑转移。2023 年 7 月于北京大学口腔医院行腮腺穿刺活检, 病理示腮腺鳞癌。2023 年 7 月至 2023 年 9 月行 3 周期新辅

助治疗, 方案如下: 特瑞普利单抗 240 mg, 西妥昔单抗 1 000 mg, 白蛋白紫杉醇 400 mg, 顺铂 70 mg。2023 年 10 月 9 日行右腮腺肿物切除术与右侧颈部淋巴结清扫术。术后病理倾向于鳞癌。2023 年 10 月检查甲状腺功能, 结果提示甲状腺功能减退, 考虑可能为特瑞普利单抗的不良反应。给予左甲状腺素钠片, 每次 100 μg , 每日 1 次口服, 患者出院后自行停药。

1.2 治疗经过 入院第 1 天, 完善相关检查指标, 结果显示甲状腺功能减退, 心肌酶升高, 肝酶升高, 肌酐升高, 医师予左甲状腺素钠片 100 μg 每日 1 次口服, 予注射用谷胱甘肽 1.8 g 每日 1 次静脉滴注, 双环醇片 25 mg 每日 3 次, 金水宝片 1.68 g 每日 3 次口服。入院第 8 天, 心肌酶持续升高, 超声心动图结果显示左室舒张功能减低。入院第 10 天, 心梗相关检测指标升高, 遂请心血管科医师会诊, 考虑为化疗引起的心肌损伤或甲减性心肌损伤, 患者心电图、心脏彩超未见明显异常, 无心慌胸闷等不适, 临床医师予辅酶 Q10 片 10 mg 每日 3 次口服, 肌昔注射液 600 mg 每日 1 次静脉滴注。入院第 14 天, 肝肾功能、心肌酶相关指标降低, 甲功等指标有改善。入院第 23 天, 心梗指标、肝肾功能指标正常, 心肌酶相关指标中肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶指标正常, 肌酸激酶和 α -羟丁酸脱氢酶稍高于正常值, 患者整体好转, 准予出院; 出院带药辅酶 Q10 片、左甲状腺素钠片, 用法用量同前。临床药师嘱定期复查生化及甲功指标, 并电话随访, 截至 2024 年 1 月 8 日, 患者心肌酶指标无明显异常。截至 2024 年 2 月 27 日, 甲功 7 项中只有促甲状腺激素、三碘甲状腺原氨酸和甲状腺过氧化物酶抗体指标异常。患者规律服用左甲状腺素钠片中。相关检测结果见表 1~表 3。

表 1 患者甲功 7 项指标

检查时间	FT ₃ / (pmol · L ⁻¹)	FT ₄ / (pmol · L ⁻¹)	TSH/ (uIU · mL ⁻¹)	T ₃ / (nmol · L ⁻¹)	T ₄ / (nmol · L ⁻¹)	TGAb/ (IU · mL ⁻¹)	TPOAb/ (IU · mL ⁻¹)
2023 年 11 月 27 日	0.96	0.50	100.00	0.30	5.40	27.10	600.00
2023 年 12 月 10 日	3.28	9.83	100.00	0.81	44.10	29.90	600.00
2023 年 12 月 18 日	4.90	15.50	39.90	1.28	66.70	21.50	600.00
2024 年 1 月 3 日	4.18	15.00	25.10	1.08	56.70	23.90	600.00
2024 年 2 月 27 日	4.86	20.40	5.25	1.18	72.80	17.50	529.00

注: FT₃ 为血清游离三碘甲状腺原氨酸, FT₄ 为血清游离甲状腺素, TSH 为促甲状腺激素, T₃ 为血清三碘甲状腺原氨酸, T₄ 为血清甲状腺素, TGAb 为甲状腺球蛋白抗体, TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体。

表 2 患者生化指标

检查时间	ALT/ (U · L ⁻¹)	AST/ (U · L ⁻¹)	肌酐/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CK/ (U · L ⁻¹)	CK-MB/ (U · L ⁻¹)	α -HBDH/ (U · L ⁻¹)	LDH/ (U · L ⁻¹)
2023 年 11 月 27 日	58.90	118.00	136.00	2918.10	77.77	399.00	419.67
2023 年 12 月 4 日	58.00	138.40	120.00	3827.80	104.01	528.00	536.67

表 2(续) 患者生化指标

检查时间	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	肌酐/ (μmol·L ⁻¹)	CK/ (U·L ⁻¹)	CK-MB/ (U·L ⁻¹)	α-HBDH/ (U·L ⁻¹)	LDH/ (U·L ⁻¹)
2023 年 12 月 10 日	35.00	45.90	105.00	1360.30	28.14	385.00	417.01
2023 年 12 月 18 日	13.00	19.60	100.00	386.81	13.03	195.00	220.24
2024 年 1 月 3 日	7.40	14.80	80.00	183.61	9.58	110.00	147.23
2024 年 1 月 8 日	7.40	12.60	84.00	143.14	10.18	92.00	125.24
2024 年 2 月 27 日	12.50	12.70	85.00	70.06	8.06	99.00	130.67

注:AST 为丙氨酸氨基转移酶,ALT 为天门冬氨酸氨基转移酶,CK 为肌酸激酶,CK-MB 为肌酸激酶同工酶,α-HBDH 为 α-羟丁酸脱氢酶,LDH 为乳酸脱氢酶。

表 3 患者心梗 3 项及 BNP、D-D 指标

检查时间	cTn/ (ng·mL ⁻¹)	CK-MB/ (ng·mL ⁻¹)	Myo/ (ng·mL ⁻¹)	BNP/ (ng·mL ⁻¹)	D-D/ (mg·L ⁻¹)
2023 年 11 月 27 日	—	—	—	—	0.59
2023 年 12 月 4 日	0.020	23.49	181.10	13.70	0.51
2023 年 12 月 10 日	0.021	11.20	124.00	—	0.44
2023 年 12 月 18 日	0.013	4.10	55.10	34.30	0.50
2024 年 1 月 3 日	0.011	1.99	41.00	45.60	0.59
2024 年 1 月 8 日	0.009	1.43	34.30	44.90	0.35
2024 年 2 月 27 日	0.010	1.58	27.40	42.50	0.66

注:cTn 为肌钙蛋白,CK-MB 为肌酸激酶同工酶,Myo 为肌红蛋白,BNP 为 B 型钠尿肽,D-D 为 D-二聚体。

1.3 案例分析

1.3.1 心肌酶升高与特瑞普利单抗的相关性 研究表明 PD-1 抑制剂单药在首次用药第 10~24 周容易发生相关内分泌毒性^[3]。常见的 ICIs 致内分泌毒性包括甲状腺功能异常和急性垂体炎。ICIs 相关心肌炎是一种少见的 irAEs,但是病死率高达 39.7%~50%^[4-6],位居所有 irAEs 的第一位。典型心肌炎临床综合征包括心悸、胸痛、肌痛、呼吸困难、头晕,心肌标志物如 BNP 或 n-末端 proBNP(NT-proBNP)、肌钙蛋白和肌酸激酶同工酶升高,心电图异常等一系列特征^[7-9]。特瑞普利单抗说明书中明确指出发生甲状腺功能减退的不良反应发生率>10%,属于十分常见的不良反应,而心肌炎的发生频率为偶见。患者使用特瑞普利单抗 3 个周期后出现甲状腺功能减退症状,继发心肌酶升高,但心电图、BNP 未见异常,综合考虑,该患者为特瑞普利单抗致甲状腺功能减退后引起心肌酶升高,可排除特瑞普利单抗引起心肌炎。

1.3.2 甲减治疗药物分析 该患者被诊断甲状腺功能减退后,给予 100 μg 左甲状腺素钠片口服治疗,但其出院后自行停药,导致再次入院时甲减症状加重,并引发肝肾功能异常、心肌酶升高。患者再次服用左甲状腺素钠片 100 μg,指南推荐服用左甲状腺素钠片时应从小剂量开始,逐渐增加至治疗剂量,用药过量或者剂量增加过快可能引起甲状腺功能亢进症状,临床药师应注意患者直接服用至治疗剂量的左甲状腺素钠片

时是否有不适,监测可能出现的不良反应。临床药师根据 8 项 Morisky 用药依从性量表^[10]对该患者的用药依从性进行评价,结果得出该患者的用药依从性较差,针对该结果临床药师对患者着重进行了用药教育,以提高其用药依从性,为临床治疗效果奠定基础。

2 文献分析

根据对该病例分析的结果可知,该患者心肌酶升高为甲状腺功能减退所致。检索国内外有关 ICIs 致甲状腺功能减退报道的文献,总结 ICIs 致甲状腺功能减退的临床特点,为其防治提供参考。

2.1 资料来源 截止 2024 年 1 月,在中国上市 18 个 ICIs,具体见表 4。

表 4 国内上市 ICIs

序号	药品名称	靶点	序号	药品名称	靶点
1	特瑞普利单抗	PD-1	11	舒格利单抗	PD-L1
2	信迪利单抗		12	恩沃利单抗	
3	卡瑞利珠单抗		13	阿得贝利单抗	
4	替雷利珠单抗		14	阿替利珠单抗	
5	赛帕利单抗		15	度伐利尤单抗	
6	派安普利单抗		16	索卡佐利单抗	
7	斯鲁利单抗		17	伊匹木单抗	CTLA-4
8	普特利单抗		18	卡度尼利单抗	PD-1/CTLA-4
9	帕博利珠单抗				
10	纳武利尤单抗				

这些药物已被证明在治疗晚期肺癌、恶性黑色素

瘤、泌尿系统肿瘤、胃肠道肿瘤等多种恶性肿瘤中有效。在中文数据库中国知网、万方医学、维普,以中国已上市的 18 个 ICI 名称、“甲状腺功能减退”“例”为检索词;在外文数据库(PubMed、ScienceDirect)中,以相应的药物名称英文、“hypothyroidism”“case”为检索词,检索时间从建库至 2024 年 5 月,收集 ICI 致甲状腺功能减退的病例报告类文献。

2.2 纳入和排除标准 纳入国内外公开发表的文献

记载相关信息完整的个案报道文献,剔除综述性文献、重复文献及病例记载不完整的文献。

2.3 方法 对纳入的文献进行整理分析,记录患者的性别、年龄、主要诊断、用法用量、不良反应甲状腺功能减退的发生时间、处置与治疗及转归等有效信息。

2.4 结果 共收集到符合标准的文献 67 篇,涉及病例 81 例,筛选典型的临床病例 24 例^[11-34],见表 5。

表 5 ICI 致甲状腺功能减退的患者情况

序号	药物名称	性别	年龄	用药原因	每次用量	发生时间	临床表现	处置及治疗	转归	参考文献
1	特瑞普利单抗	男	52	右鼻咽神经内分泌瘤	240 mg	首次用药 9 个月(7 个月用药周期后)	乏力、厌食、交谈反应迟钝、表情淡漠	左甲状腺素钠片 50 μg/d,好转后给予治疗	好转	[11]
		男	60	右肺腺癌	200 mg	首次用药 97 d(2 个月用药周期后)	畏寒、头晕、乏力、眼睑浮肿、体重增加	左甲状腺素钠片 100~150 μg/d	好转	[12]
		男	38	肺癌	240 mg	首次用药 11 个月	疲劳、怕冷、食欲下降	停药,左甲状腺素 25 μg/d	好转	[13]
2	纳武利尤单抗	女	70	肺腺癌	140 mg	首次用药 1 个月(3 个月用药周期后)	乏力、腹痛、精神状态差、嗜睡等	未停药,予左甲状腺素钠片 25 μg/d	好转	[14]
		女	78	肠癌	140 mg	首次用药 4 个月	乏力、头晕及皮肤变黄、眼睑浮肿等	停药,左甲状腺素钠片 100 μg/d	好转	[15]
		女	71	黑色素瘤	2 mg/kg	首次用药 6 个月	全身不适	未停药,予左甲状腺素钠片 75 μg/d	好转	[16]
		男	62	肺腺癌	3 mg/kg	首次用药 5 个月(11 个月用药周期后)	头晕、步态不稳、疲劳、厌食、戒断、周期性意识模糊、警觉性降低等	停药,予左甲状腺素钠片 100 μg/d	好转	[17]
		男	56	肺癌	180 mg	首次用药 75 d	疲劳、眼睑水肿	左甲状腺素钠片 25 μg/d	好转	[18]
		男	62	肺癌	3 mg/kg	首次用药 2 个月	疲劳、食欲不振	停药,泼尼松龙 0.5 mg/kg 和左甲状腺素 25 μg/d	好转	[19]
		男	42	黑色素瘤	480 mg	首次用药 4 个月	全身性关节痛和间歇性失衡发作	暂时停药,甲状腺激素替代治疗	好转	[20]
3	帕博利珠单抗	男	51	肾癌	3 mg/kg	首次给药 49 d	心率和血压降低、虚弱和嗜睡	停药,左甲状腺素钠片 50~125 μg/d	好转	[21]
		男	46	肾癌	不明	首次用药 4 个月	未提及	停药,左甲状腺素钠片 100~300 μg/d	死亡	[22]
		女	56	肺癌	200 mg	首次给药 3 个月	乏力,畏寒	未停药,左甲状腺素钠片 25~75 μg/d	好转	[23]
		女	69	乳腺癌	200 mg	首次给药 2 个月	乏力,纳差	停药,左甲状腺素钠片 50 μg/d	好转	[24]
4	信迪利单抗	女	66	食管癌	100 mg	首次给药 5 个月	乏力,厌食,便秘	未停药,左甲状腺素钠片 50 μg/d	好转	[25]
		男	69	食管癌	200 mg	首次给药 4 个月	乏力纳差	未停药,左甲状腺素钠片 75 μg/d	好转	[26]
		男	55	肾癌	200 mg	首次给药 1 个月	首次给药 6 个月	首次给药 6 个月	首次给药 6 个月后出现乏力,体质量增加,声音嘶哑	未停药,左甲状腺素钠片 25~50 μg/d
5	卡瑞利珠单抗	男	63	肺癌	200 mg	首次给药 3 个月	乏力,嗜睡	未停药,左甲状腺素钠片 25~50 μg/d	好转	[28]
		女	77	肝胆管癌	200 mg	首次给药 2 个月	乏力,面部及双下肢水肿	停药,左甲状腺素钠片 25~50 μg/d	好转	[28]
6	替雷利珠单抗	男	49	肝癌	200 mg	首次给药 4 个月	睡眠增加,反应迟钝	停药,左甲状腺素钠片 12.5~100 μg/d	好转	[29]
		男	59	胃癌	200 mg/m ²	首次给药 6 个月	虚弱	未停药,左甲状腺素钠片 0.05 mg/d	好转	[30]
7	度伐利尤单抗	女	65	肾癌	不明	首次给药 8 周	疲劳,上肢无力	未停药,甲状腺激素	好转	[31]
8	阿替利珠单抗	男	63	肝癌	1200 mg	首次给药 19 周	未提及	暂停药,左甲状腺素钠片 25 μg/d	好转	[32]
9	伊匹木单抗	男	64	黑色素瘤	3 mg/kg	首次给药 2 个月	疲劳	未停药,左甲状腺素钠片 50 μg/d	好转	[33]

2.4.1 患者性别与分布 检索到符合标准的 81 例病例报道中男性有 56 例(占 69.14%),女性有 25 例(占 30.86%),男女比例为 2.24 : 1,年龄在 31~85 岁,平

均年龄为(62.64±11.18)岁,其中 40 岁以上患者占比最多(占 97.53%)。

2.4.2 甲状腺功能减退发生时间 在 81 例患者中,

甲状腺功能减退发生时间最短的为首次接受免疫检查点抑制剂治疗后 21 d(1 个用药周期),最长为首次给药 17 个月后。

2.4.3 甲状腺功能减退治疗与转归 在 81 例患者中,只有 1 例患者因无症状未用药治疗,其余 80 例均采用左甲状腺素钠片治疗甲状腺功能减退。在报道病例中,只有 1 例患者死亡,不排除自身肿瘤进展导致,未用药患者未提及转归情况,其余患者甲状腺功能减退症状给予对症治疗后均有好转。

2.5 结论与分析 查阅已上市的 ICIs 说明书,均易导致甲状腺功能减退,联合治疗发生甲状腺功能减退的概率更高。ICIs 导致甲状腺功能减退的发生时间不一,常见的症状有乏力、疲劳等,以甲状腺激素替代治疗后甲减的症状可有明显改善,甲功也可恢复正常。本文报道的病例为患者应用 ICIs 治疗后出现甲状腺功能减退,但患者未遵医嘱治疗导致甲减加重致心肌酶升高,提示在临床应用 ICIs 治疗中,要密切关注患者的甲功情况,若出现甲减建议积极治疗。指南^[3]推荐在 ICIs 治疗前进行基线检查;治疗期间,建议每 4~6 周复查 1 次垂体泌乳素,然后根据症状,每 12 周复查 1 次。无症状的甲状腺功能减退无须治疗,每 4~6 周 1 次监测 TSH 及游离 T₄,有症状的甲状腺功能减退需要行甲状腺激素替代疗法。

3 讨论

ICIs 最常见的不良反应为甲状腺功能障碍,甲状腺功能减退又是最常见的 ICIs 相关甲状腺疾病。目前对 ICIs 引起甲状腺功能减退的作用机制研究较少,ICIs 所致相关的内分泌不良反应发生发展的潜在机制还有待进一步研究。

甲状腺功能减退症是 ICIs 常见内分泌系统不良反应,甲状腺功能减退会引起心肌酶升高。目前,文献报道大多为 ICIs 引起甲状腺功能减退的病例,暂无 ICIs 引起心肌酶升高的报道。本研究报道了 1 例使用特瑞普利单抗引起甲状腺功能减退,继而引发心肌酶升高的病例,提示临床使用 ICIs 时应关注甲状腺功能减退等常见内分泌不良反应,同时也要关注甲状腺功能减退患者的心肌酶水平,若患者出现心肌酶升高,可考虑是否为甲状腺功能减退所致。

在临床实际工作中,肿瘤科医生和临床药师应密切协作,加强对患者的用药教育。对于接受新型抗肿瘤药物治疗的患者,临床医生和临床药师应对患者治疗的前期、中期和后期应做到全程化评估和密切监测,以避免严重危及生命的不良反应发生,使患者在抗肿瘤治疗中得到最大程度的受益。

参考文献:

- [1] HOOS A. Development of immuno-oncology drugs—from CTLA4 to PD1 to the next generations[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(4): 235-247.
- [2] 牛志成,王雷,汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(3): 249-255.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023: 46-47.
- [4] SALEM J E, MANOUCHEHRI A, MOEY M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [5] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [6] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [7] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1811-1832.
- [8] 汪星辉,王凤玲,胡娟,等. 特瑞普利单抗致免疫性心肌炎 1 例报道[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(1): 176-178.
- [9] 冯惠平,解俊敏,张靖. 特瑞普利单抗致免疫相关性心肌炎 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(9): 574-576.
- [10] 俞吉,冉烁,徐玲. Morisky 用药依从性量表 8 条目在老年慢性病患者用药评价中的应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(11): 63-66.
- [11] 张冠英,黄立峰,徐银丽,等. 特瑞普利单抗致肝损伤伴甲状腺功能减退的处理及监护[J]. *中国药业*, 2023, 32(24): 145-149.
- [12] 王春晖,吴薇,李晓宇,等. 特瑞普利单抗致免疫相关性甲状腺功能异常[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(3): 158-160.
- [13] WANG Y N, ZHAO P, ZHAO Z Y, et al. Primary multiple endocrine insufficiency during immune checkpoint inhibitor treatment: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(3): e36998.
- [14] 姜彩虹,王利. 纳武利尤单抗致甲状腺功能减退 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(9): 624-625.
- [15] 林常松,郭梓,莫朝晖. Nivolumab 致甲状腺功能减退症 1 例[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(2): 222-224.
- [16] TAKENO A, YAMAMOTO M, MORITA M, et al. Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 25.
- [17] KASTRISIOU M, KOSTADIMA FL, KEFAS A, et al. Nivolumab-induced hypothyroidism and selective pituita-

- ry insufficiency in a patient with lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(4): e000217.
- [18] OKI T, INOUE A, NAGATANI Y, et al. Computed tomography imaging findings of nivolumab-induced thyroid dysfunction[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2022, 12: 22.
- [19] FIORE R, ROSA S L, UCCELLA S, et al. Consumptive hypothyroidism in a patient with malignant rhabdoid tumor of the kidney: case report on a newly found association[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(5): e220006.
- [20] JOTATSU T, ODA K, YAMAGUCHI Y, et al. Immune-mediated thrombocytopenia and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(2): 85-91.
- [21] JOHNSON E D, KERRIGAN K, BUTLER K, et al. Nivolumab-induced hypothyroidism with consequent hypothyroid related myopathy[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(1): 224-227.
- [22] LIGUORI L, LUCIANO A, POLCARO G, et al. Prior anti-angiogenic TKI-based treatment as potential predisposing factor to nivolumab-mediated recurrent thyroid disorder adverse events in mRCC patients: a case series[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2974.
- [23] 谭飞龙, 夏洪颖, 王重娟, 等. 1 例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的病例分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(2): 227-232.
- [24] 钱石静, 张岩, 祝德秋. 1 例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的病例分析与药学监护[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(8): 552-555.
- [25] 王英南, 张风宾, 张韶辰, 等. 帕博利珠单抗致食管癌患者甲状腺功能减退合并心肌损害一例报告[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(9): 1068-1069.
- [26] 张高山, 刘彦, 朱华, 等. 信迪利单抗致孤立性 ACTH 缺乏症合并原发性甲状腺功能减退症 1 例[J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(12): 1148-1152.
- [27] 刘全义. 信迪利单抗联合阿昔替尼治疗晚期肾癌致甲状腺功能减退症 1 例[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(35): 171-173, 177.
- [28] 宇文利霞, 时绘绘, 王瑞玲, 等. 临床药师参与 1 例信迪利单抗致免疫相关性甲状腺功能减退患者治疗的药学实践[J]. *中国临床药学杂志*, 2023, 32(9): 701-703.
- [29] 陈刚, 闫丽荣, 王哲, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致甲状腺功能减退不良反应分析[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(1): 125-128.
- [30] HUO L M, WANG C, DING H X, et al. Severe thyrotoxicosis induced by tislelizumab: a case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1190491.
- [31] BAEK J H. Adrenal insufficiency development during chemotherapy plus anti-programmed death receptor-1 monoclonal antibody (tislelizumab) therapy in patients with advanced gastric cancer: case series[J]. *J Yeungnam Med Sci*, 2022, 39(1): 62-66.
- [32] SINGH V, CHU Y, GUPTA V, et al. A tale of immune-related adverse events with sequential trials of checkpoint inhibitors in a patient with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cureus*, 2020, 12(6): e8395.
- [33] HAYASHI H, SAWADA K, HASEBE T, et al. A successful case of hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab with multisystem immune-related adverse events[J]. *Intern Med*, 2022, 61(23): 3497-3502.
- [34] BARNABEI A, CARPANO S, CHIEFARI A, et al. Case report: ipilimumab-induced panhypophysitis: an infrequent occurrence and literature review[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 582394.

收稿日期: 2024-10-23; 修回日期: 2024-12-06

(本文编辑 覃洪含)