

替雷利珠单抗致自身免疫性多内分泌腺综合征的文献分析

李欣^{1*}, 易增兴² (1. 宜春市人民医院药学部, 江西 宜春 336000; 2. 宜春学院药学院, 江西 宜春 336000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)14-1880-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.14



摘要 **目的** 总结替雷利珠单抗致自身免疫性多内分泌腺综合征(APS)的发生特点及规律,为该药的安全使用及APS的治疗提供借鉴。**方法** 以替雷利珠单抗及其同义词为主题词,系统检索中国知网、PubMed等国内外数据库,收集替雷利珠单抗致APS的个案报道,并进行描述性分析。**结果** 共纳入12篇文献,涉及13例患者,其中男性10例、女性3例。患者的平均年龄为(61.62±10.43)岁,60岁以上老年人占46.15%;13例患者的原发疾病涉及非小细胞肺癌等8种实体瘤;1例患者存在糖尿病史,9例患者存在联合用药。所有患者均出现了2种内分泌腺损害,且多发生在用药的前10个周期内;相关内分泌腺损害主要表现为肾上腺-甲状腺、甲状腺-胰腺功能异常,首发表现以乏力、呕吐、恶心等非特异性症状为主;患者的相关异常指标(如促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素等)与累及腺体密切相关,其中6例患者检出内分泌腺相关抗体阳性。所有患者均接受了停药、补液、纠正电解质等对症干预,其中9例好转、1例病情可控、3例内分泌腺功能丧失。**结论** APS是一种与替雷利珠单抗关系密切的罕见免疫相关性不良事件,具有起病急骤、症状多样但无特异性等特点,可造成腺体永久性损害。临床治疗与管理可遵循“分级诊疗、激素替代、多学科协作”的原则,做好基线评估、高危因素筛选、患者教育以及长期随访。

关键词 替雷利珠单抗;自身免疫性多内分泌腺综合征;免疫相关性不良事件;文献分析

Literature analysis of autoimmune polyglandular syndrome induced by tislelizumab

LI Xin¹, YI Zengxing² (1. Dept. of Pharmacy, Yichun People's Hospital, Jiangxi Yichun 336000, China; 2. College of Pharmacy, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To summarize the characteristics and patterns of autoimmune polyglandular syndrome (APS) induced by tislelizumab, and to provide guidance for the safe use of this drug and the treatment of APS. **METHODS** Using “tislelizumab” and its synonyms as search terms, a systematic search was conducted in domestic and international databases such as CNKI and PubMed to collect case reports of APS caused by tislelizumab, and descriptive analysis was performed. **RESULTS** A total of 12 publications were included, involving 13 patients (10 males and 3 females). The average age of the patients was (61.62±10.43) years, with 46.15% being elderly individuals over the age of 60. The underlying diseases of the 13 patients included 8 types of solid tumors, such as non-small cell lung cancer; 1 patient had a history of diabetes mellitus, and 9 patients were receiving concomitant medications. All patients experienced damage to two endocrine glands, with most cases occurring within the first 10 cycles of treatment. The associated endocrine gland damage primarily manifested as adrenal-thyroid and thyroid-pancreatic dysfunction, with initial symptoms dominated by nonspecific manifestations such as fatigue, vomiting, and nausea. The relevant abnormal laboratory markers (such as thyroid-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone) were closely associated with the affected glands, and positive antibodies related to endocrine glands were detected in 6 patients. All patients received symptomatic interventions, including drug discontinuation, fluid replacement, and electrolyte correction; among them, 9 patients improved, 1 patient's condition was stabilized, and 3 patients experienced permanent loss of endocrine gland function. **CONCLUSIONS** APS is a rare immune-related adverse event closely associated with tislelizumab, characterized by sudden onset, diverse and non-specific symptoms, and can cause permanent damage to the glands. Clinical treatment and management should follow the principles of “tiered diagnosis and treatment, hormone replacement therapy, and multidisciplinary collaboration”, with a focus on thorough baseline assessment, screening for high-risk factors, patient education, and long-term follow-up.

KEYWORDS tislelizumab; autoimmune polyglandular syndrome; immune-related adverse event; literature analysis

替雷利珠单抗(tislelizumab)是我国自主研发的程

* 第一作者 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: yizengx@163.com

序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,可靶向作用于PD-1通路,从而发挥抗肿瘤作用^[1]。当前,替雷利珠单抗已在全球47个国家/地区获批,被广泛用

于淋巴瘤、鼻咽癌、食管癌、胃癌、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、肝癌等恶性肿瘤的治疗,并取得了良好的临床效果。随着替雷利珠单抗的广泛使用,与之相关的免疫相关性不良事件(immune-related adverse events, irAEs)报道也日益增多,其中以免疫相关性内分泌腺不良反应最为典型^[2]。据统计,包括替雷利珠单抗在内的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)诱发的免疫相关性内分泌腺不良反应可表现为糖尿病(diabetes mellitus, DM)、肾上腺皮质功能减退症(adrenocortical insufficiency, AI)或自身免疫性甲状腺疾病[如甲状腺功能减退症(简称“甲减”)、甲状腺功能亢进症(简称“甲亢”)],上述3种疾病同时出现以及任意2种序贯/同时出现即可确诊为自身免疫性多内分泌腺综合征(autoimmune polyglandular syndrome, APS)^[3]。相较于单个内分泌腺受累的不良反应,APS可影响患者多个内分泌腺,相关症状也可能发生重叠或相互混杂,增加了临床诊断及治疗的难度。当前,替雷利珠单抗所致APS已有个案报道,为总结梳理该irAE的发生特点等相关信息,本研究拟通过收集、整理相关个案病例,采用回顾性研究方法概括替雷利珠单抗致APS的发生时间、首发表现、相关指标等信息,以期为该药的安全使用及APS的治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 文献收集

为保证文献收集的全面、准确,本研究以“替雷利珠”“tisilelizumab”及其同义词(如“BGB-A317”“tirelizumab”“百泽安”等)为主题词,系统检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、中华医学期刊网、PubMed、Web of Science、Embase、Scopus等数据库,收集替雷利珠单抗致APS的个案报道。同时,为保证个案报道的查全率,本研究进一步检索ICIs或PD-1抑制剂相关不良反应的个案报道,并通过阅读文献摘要、关键词或内容筛选替雷利珠单抗致APS的报道。另通过阅读ICIs或替雷利珠单抗相关不良反应总结或综述中的参考文献,以补充替雷利珠单抗致APS的个案报道。文献发表时间为2019年1月1日至2025年11月10日。

1.2 文献纳入与排除标准

本研究纳入研究主题为替雷利珠单抗致APS的个案报道、病例分析文献,其中APS的发生与替雷利珠单抗的使用应具有明确的时序性(替雷利珠单抗暴露在前、APS相关实验室指标检测及症状发生在后,并排除其他可诱发APS的前置暴露因素)。本研究的排除标准包括:非个案报道类文献、综述、会议征稿等以及其他种

类ICIs的个案报道。各数据库中重复的病例报道只计1次。

1.3 分析方法

2位研究者按上述纳排标准独立检索相关文献,提取病例基本信息、患者用药及APS情况,并将上述资料录入Excel 2021软件。其中,基本信息包括患者性别、年龄、原发病、相关病史等,患者用药及APS情况包括联合用药、APS类型及发生时间、APS首发表现、APS异常指标和治疗转归等。采用回顾性研究方法对所得资料进行整理,并进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

本研究从中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统及中华医学期刊网中分别检索得到307、538、389、457、145篇相关报道;从PubMed、Web of Science、Embase、Scopus数据库中分别检索得到231、257、478、385篇相关文献。通过阅读文献标题、摘要或内容以及补充检索,最终纳入替雷利珠单抗致APS相关文献12篇,其中中文文献8篇^[4-11]、英文文献4篇^[12-15]。结果见表1。

2.2 纳入患者的基本信息

由表1可知,本研究纳入文献共涉及患者13例,其中男性10例、女性3例;患者的年龄为47~79岁,平均年龄为(61.62±10.43)岁,其中60岁以上老年人有6例(46.15%)。原发病方面,临床诊断包括NSCLC 4例^[5,7-8,15]、胃癌2例^[14]、肾癌2例^[6,9]以及胆管癌^[4]、肝癌^[10]、膀胱癌^[11]、食管癌^[12]、卵巢癌^[13]各1例。此外,有7例患者^[4-6,8-11]明确无内分泌病史,仅1例^[12]有DM史。

2.3 纳入患者的用药情况

多数患者应用替雷利珠单抗均以每21 d为1个周期,符合药品说明书规定;同时,有9例患者^[5-8,12-15]存在联合用药,其中联用贝伐珠单抗^[5,7]、卡培他滨+奥沙利铂^[14]、紫杉醇+卡铂^[13,15]的各2例,联用康艾注射液+香菇多糖^[6]、紫杉醇+顺铂^[8]及曲妥珠单抗+卡培他滨+奥沙利铂^[12]的各1例。

2.4 APS的类型、发生时间及分级

13例患者均出现了2种内分泌腺损害,其中7例患者^[4,10-11,13-15]的APS同时累及肾上腺和甲状腺,表现为AI及甲状腺功能异常(如亚临床甲减、甲减、甲亢);5例患者^[5-6,8-9,12]的APS同时累及甲状腺和胰腺,表现为甲状腺功能减退及DKA;1例患者^[7]的APS同时累及肾上腺及胰腺,表现为AI及DM。除2例患者^[4-5]的内分泌损害发生在替雷利珠单抗的不同用药周期外,其余11例患

表1 替雷利珠单抗致APS相关文献中患者的基本情况及对应处理情况

第一作者	性别	年龄/岁	原发病	APS类型(用药周期 ^a /个)	APS分级	APS首发表现	APS异常指标	内分泌腺阳性抗体	内分泌病史及相关指标基线水平	APS治疗	患者转归
王雪 ^[4]	男	55	胆管癌	甲状腺毒性(5) ^b 、AI(9)	—	心慌、体重下降	FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、ACTH、皮质醇	无	无,正常	左甲状腺素钠及泼尼松替代	好转
汪龙 ^[5]	女	78	NSCLC	亚临床甲减(1)、DKA(4)、甲减(4)	DKA 4级,甲减2级	无症状	血糖、血酮、TSH、FT ₃ 、FT ₄	TgAb	无,正常	补液、胰岛素及左甲状腺素钠替代	好转
庞婕 ^[6]	男	79	肾癌	甲减(13)、DKA(13)	DKA 4级	烦渴、多饮、多尿、纳差、乏力、恶心、呕吐	血糖、血酮、TSH、FT ₃ 、FT ₄	无	无,正常	停药,补液、胰岛素及左甲状腺素钠替代、营养支持	好转
高亦乐 ^[7]	男	66	NSCLC	DM(24)、AI(24)	—	口干、多饮、多尿	HbA1c、血糖、皮质醇、血钠	ICA	—	胰岛素替代,氢化可的松静脉滴注后改口服	好转
周忠艳 ^[8]	男	70	NSCLC	甲减(5)、DKA(5)	均为3级	恶心、呕吐、腹痛	HbA1c、C肽、尿酮、血糖及FT ₃ 、FT ₄ 、TSH	—	无,—	停药,补液补钾,胰岛素及左甲状腺素钠替代	胰岛功能丧失
张旋 ^[9]	女	71	肾癌	甲减(3)、DKA(3)	—	乏力、口干、多饮、多尿、恶心、呕吐、纳差	HbA1c、C肽、血糖、尿酮、血糖及FT ₃ 、FT ₄ 、TSH	TgAb、Tg、TPOAb	无,正常	补液、胰岛素静脉滴注后改甘精胰岛素皮下注射,并以左甲状腺素钠替代	胰岛功能丧失
何秀 ^[10]	男	62	肝癌	AI及甲减(—)	—	乏力、纳差、呕吐	皮质醇、ACTH、血钠、FT ₃ 、FT ₄	—	无,—	补钠补液,氢化可的松静脉滴注后改泼尼松口服,并以左甲状腺素钠替代	好转
刘战涛 ^[11]	男	52	膀胱癌	AI(2)、甲亢(2) ^b	均为4级	恶心、呕吐、乏力、食欲下降	FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、皮质醇、ACTH	TgAb、Tg、TRAb	无,—	普萘洛尔、氢化可的松冲击治疗后改口服,补液补钾	好转
Li ^[12]	男	53	食管癌	甲减(8)、DKA(8)	—	乏力	血糖、C肽、FT ₃ 、TSH	TPOAb、Tg	DM,血糖可控	胰岛素替代后改用德谷胰岛素,并补液	好转
Liu ^[13]	女	47	卵巢癌	AI(2)、甲减(2)	—	无症状	皮质醇	—	—	停药,氢化可的松替代	好转
Back ^[14]	男	58	胃癌	AI(6)、甲减(6)	—	乏力	FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、皮质醇	TgAb、TPOAb	—	左甲状腺素钠及氢化可的松替代	好转
	男	59	胃癌	AI(13)、亚临床甲减(13)	—	乏力、头晕	TSH、皮质醇	—	—	左甲状腺素钠及氢化可的松替代	病情可控
Wang ^[15]	男	51	NSCLC	AI(4)、甲减(4)	—	无症状	TSH、皮质醇、ACTH	—	—	停药,左甲状腺素钠及泼尼松替代	肾上腺功能丧失

a: APS发生时患者所处的替雷利珠用药周期; b: 后转为甲减; —: 未提及; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; ACTH: 促肾上腺皮质激素; DKA: 糖尿病酮症酸中毒; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体; HbA1c: 糖化血红蛋白; ICA: 抗胰岛细胞抗体; Tg: 甲状腺球蛋白; TPOAb: 抗甲状腺过氧化物酶自身抗体; TRAb: 抗促甲状腺激素受体抗体。

者的内分泌损害均同时发生,且多集中于用药的前10个周期内(8例,其中1例患者^[10]虽未明确具体用药周期,但其APS发生在用药后4个月。根据替雷利珠单抗每21 d为1个周期推算,其APS发生应在用药的前10个周期内)。结果见表1。此外,根据纳入文献描述,仅4例患者^[5-6,8,11]明确了irAEs的具体分级,以3~4级为主。结果见表1。

2.5 APS的症状与相关指标

除3例^[5,13,15]患者无明显症状外,其余患者的首发症状主要为乏力(7例)、呕吐(5例)、恶心(4例)、多饮(3例)、多尿(3例)、纳差(3例)等非特异性症状。

有5例患者^[4-6,9,12]用药前的相关指标基线水平被提及,其中4例^[4-6,9]在使用替雷利珠单抗前各项指标均正常,1例^[12]血糖控制尚可。纳入患者的异常指标与累及内分泌腺密切相关:发生甲状腺功能异常者的异常指标以TSH(10例)、FT₃(9例)及FT₄(8例)为主;发生AI者以皮质醇(8例)及ACTH(4例)异常为主;发生DKA者则多见血糖(5例)、C肽(3例)、HbA1c(3例)等指标异常。此外,8例患者^[4-7,9,11-12,14]进行了内分泌腺相关抗体检测,其中6例^[5,7,9,11-12,14]表现为相关抗体阳性,2例^[4,6]未检出阳性抗体。值得注意的是,甲状腺相关抗体阳性的患者出现甲状腺功能损害的时间似乎更早(用药的第1~8个周期)。结果见表1。

2.6 治疗与转归

在确诊为替雷利珠单抗相关APS后,所有患者均接受了停药、补液、纠正电解质及相应药物替代等对症干预,替代药物包括胰岛素、左甲状腺素钠、氢化可的松、泼尼松等。经积极治疗后,9例患者^[4-7,10-14]的症状好转,2例患者^[8-9]的胰岛功能完全丧失,1例患者^[15]的肾上腺功能丧失,另有1例^[14]患者病情可控。结果见表1。

3 讨论

ICIs相关irAEs属药源性自身免疫性反应,以内分泌腺体为常见受累部位,主要表现为单个或多个内分泌腺功能减退或衰竭。随着替雷利珠单抗等ICIs在临床的广泛使用,与之相关的APS病例报道日益增多。值得注意的是,胰腺和肾上腺的联合受累往往预示着患者更差的临床结局,临床应对此类多腺体损伤保持高度警惕,并尽早识别、干预。

3.1 APS的临床特征

相较于累及单一内分泌腺的不良反应,APS是一种较为罕见且十分严重的irAE。本研究汇总了13例替雷利珠单抗致APS的病例。人口学特征显示,纳入患者以中老年患者为主,平均年龄为(61.62±10.43)岁,其中男性占76.92%(10/13)。这一分布特点在一定程度上提示,中老年男性可能是替雷利珠单抗致APS的高危人群:一方面,替雷利珠单抗被广泛用于中老年男性高发癌种的治疗;另一方面,在使用包括替雷利珠单抗在内

的ICIs后,中老年患者的免疫稳态易处于失衡状态,进而导致活化的T淋巴细胞错误地攻击多个内分泌腺,最终诱发APS^[16]。此外,解宝仙等^[17]研究指出,DM、AI、甲状腺功能异常等APS相关内分泌腺体损害亦多发于中老年男性患者,与本研究结果类似。

在原发病类型和联合用药方面,13例患者的原发恶性肿瘤涵盖了NSCLC、胃癌、肾癌、胆管癌等8种实体瘤;同时,此类患者多因治疗需要而联用多种药物。这提示替雷利珠单抗致APS是一种与药物本身关系较为密切、不受癌种限制且具有发病机制同源、易感人群相似、发病时间相对集中等共性特征的irAE。既往研究指出,ICIs相关irAEs的发生与恶性肿瘤类型无关,但APS发生的高危因素包括高龄、联合免疫治疗、自身免疫性疾病史或已出现irAEs等^[18]。本研究纳入的样本量较小,高龄、男性、相关疾病史等能否构成替雷利珠单抗致APS的高危因素,尚需更大规模的多因素回归分析验证。此外,在提及内分泌病史的8例患者中,仅1例有DM史,提示即使患者没有相关内分泌病史,临床在使用替雷利珠单抗时也应警惕APS的发生。

所有患者均表现为双内分泌腺体损害,且主要集中在“肾上腺-甲状腺”和“甲状腺-胰腺”上。Shi等^[19]指出,在已报道的恶性肿瘤中,与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)/细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)抑制剂相比,PD-1抑制剂更易诱发APS,并多表现为甲状腺功能异常和DM。与其他PD-1抑制剂一样,替雷利珠单抗致APS的受累腺体组合也呈现出一定的选择性,但多发病症组合以AI和甲状腺功能异常为主。APS这些不同腺体组合形式提示,包括替雷利珠单抗在内的ICIs介导的免疫攻击或存在共同的易感机制。此外,本研究结果显示,绝大多数患者(11/13)的双腺体损害同时发生,且多集中在替雷利珠单抗用药的前10个周期内。替雷利珠单抗致APS的急性或亚急性起病方式与医源性APS“序贯、渐进”的发病模式不甚相同,可能给临床筛查及诊断带来一定挑战。本研究结果还显示,仅有4例患者的APS分级(以3~4级为主)被提及,有5例累及胰腺的患者表现为DKA这一危及生命的不良反应,足见替雷利珠单抗相关APS是一种具有潜在致死性的临床危险事件,临床应高度重视。

3.2 APS的首发表现与相关指标

纳入患者的早期表现以乏力、呕吐、恶心等非特异性症状为主,临床极易误诊或迟诊。从APS相关指标上看,绝大多数有记录的患者在使用替雷利珠单抗前相关

指标基线水平均正常或在可控范围内,这在一定程度上印证了APS为药物本身触发的不良反应,与原发病关联不大。从异常指标上看,其与累及腺体密切相关:若发生甲状腺损害,异常指标以TSH、FT₃、FT₄紊乱为主;若发生AI,则多见皮质醇、ACTH失衡;若发生DM,则可见血糖、C肽、HbA1c的急剧变化。此外,有8例纳入患者检测了内分泌腺相关抗体,其中75.00%(6/8)的患者表现为自身抗体阳性。虽有研究表明,内分泌腺相关抗体并非APS诊断的特异性指标^[20],但对上述抗体进行检测有助于临床更早发现APS,保障患者使用ICIs的安全性。

3.3 APS发生的可能机制、治疗及管理

3.3.1 发生机制

当前,ICIs(含替雷利珠单抗)致APS的确切生理及病理机制尚不明确,但患者免疫失衡、自身抗体生成、细胞因子网络紊乱及自身免疫性T细胞活化等可能是ICIs致APS发生的共同机制^[21]。替雷利珠单抗的Fc段经过了特殊改造,故其阻断PD-1的作用较其他ICIs更强,从PD-1上解离的速度亦较慢。这种结构特征虽增强了药物的抗肿瘤效果,但也提高了包括APS在内的irAEs的发生风险^[22]。ICIs相关APS可同时或序贯累及肾上腺、甲状腺及胰腺等多个内分泌腺,甚至可诱发DKA、肾上腺危象等严重不良反应。其中,甲状腺是ICIs相关APS最常累及的内分泌腺,患者可表现为甲亢、甲减等。Barroso-Sousa等^[23]研究指出,甲亢、甲减为ICIs相关甲状腺毒性的不同病程阶段,本文纳入的病例中也有患者的甲状腺毒性表现为甲亢转甲减。相较于甲状腺毒性,ICIs累及胰腺、肾上腺而诱发DM、AI的报道相对较少,但上述损伤可能是永久性的,患者需长期接受激素替代治疗。研究证实,包括替雷利珠单抗在内的ICIs可通过免疫调节及浸润来诱导胰岛β细胞损伤,并可通过介导自身免疫性T细胞、特异性靶标循环抗体及趋化因子活化等多种途径诱发垂体-肾上腺功能损伤^[24],临床应密切关注。

3.3.2 治疗及管理

目前尚无针对ICIs致APS的独立指南或专家共识发布,但内分泌不良反应相关指南及专家共识均指出,患者在使用ICIs时,一旦确诊免疫相关性DM、甲状腺功能异常或AI等内分泌不良反应时,应根据irAEs分级、累及腺体及患者具体症状等进行分级诊疗,并积极实施包括停用ICIs、激素替代、补液、纠正电解质紊乱及稳定心血管等措施,以实现恢复患者内分泌稳态的目标;对于症状不明显或仅有部分指标异常的1~2级患者,临床

可在继续实施免疫治疗的情况下增加激素替代治疗;而对于3级及以上重症及危重症患者,临床应首先停用ICIs(如替雷利珠单抗),再根据患者的具体症状、累及腺体等合理选择激素替代、补液和相关对症药物^[25-26]。本研究纳入的患者大多接受了停药+激素替代的经典治疗手段,且多数患者(69.23%,9/13)好转,但仍有3例患者的相关内分泌腺功能丧失。这在一定程度上说明,替雷利珠单抗对内分泌腺的免疫攻击可能是一种以特定内分泌腺功能永久损害为终点的病理过程。既往研究也指出,ICIs致内分泌腺损伤后,患者腺体相关功能恢复或细胞再生的可能性较低,这种永久性的腺体损害需要长期的激素替代治疗^[27]。这提示,替雷利珠单抗致APS的临床管理策略应从事后的“精准替代”向事前的“精准预警”及早期“精准干预”转移,以保证治疗的安全性。

最新研究指出,ICIs致内分泌腺体损害通常是不可逆的,因此与之相关的不良反应(如甲减、AI等)会转变为慢性且长期的腺体毒性^[28]。为此笔者建议,临床在使用包括替雷利珠单抗在内的ICIs时,可将怀疑或确诊的某个内分泌相关不良反应视为潜在APS的“前哨事件”,并启动对其他内分泌腺功能的实时动态监测;同时,ICIs致APS的临床管理及监护策略不应局限于被动的“症状诊断”模式,而应拓展至基于基线风险、靶腺特异性指标的前瞻性主动监测(如患者出现乏力、恶心、呕吐、电解质紊乱等非特异性症状时,临床应高度警惕并对患者相关内分泌腺进行全面评估及系统筛查,而不局限于单个腺体)^[29]。Arima等^[30]指出,熟悉ICIs相关irAEs的专科医师、药师及护师等医务人员应尽早参与ICIs致多内分泌腺损害的诊断及鉴别,此举有助于临床及早发现并干预相关APS,从而改善患者预后。值得注意的是,虽有报道指出,*HLA-DR3*、*HLA-DR4*等是DM及甲状腺自身免疫的共同易感基因,且*HLA*基因突变阳性患者发生APS的时间明显更早^[31],但本研究纳入的文献并未明确患者的*HLA*基因分型。因此,在接受ICIs治疗前,临床除做好用药教育、基线指标筛查、相关病史了解等工作外,还应进行*HLA*基因分型检测,以助力APS的主动预警。

综上所述,替雷利珠单抗致APS可能是一种以特定内分泌腺功能永久损害为终点的病理过程,可序贯或同时发生,并具有起病急骤、症状多样但无特异性等特点。其治疗与管理可遵循“分级诊疗、激素替代、多学科协作”的原则,尤其在确诊后应根据分级情况决定是否暂时/永久停用替雷利珠单抗,并依据受损内分泌腺体类型尽早启动针对性激素替代治疗(如优先纠正AI,再补充

甲状腺激素等)。同时,应在替雷利珠单抗治疗前做好基线评估、高危因素筛选及患者教育,用药过程中进行长期随访,并警惕异常指标或症状。然而,受限于回顾性研究设计、患者数量及文献检索偏倚,加之各患者治疗背景异质性显著且APS诊断标准不统一,本研究结论尚需前瞻性大样本研究加以证实。

参考文献

- [1] 王思渊,鲁辉. PD-1/PD-L1类单抗药物在肿瘤治疗中的应用进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(1): 105-111, 118.
- [2] Schönberger E, Švitek L, Grubišić B, et al. Beyond tumor immunity: the disruption of endocrine and infectious homeostasis by immune checkpoint inhibitors[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(23): 11619.
- [3] Awad O, Basma H, Masri R, et al. Autoimmune polyglandular syndrome II: a case report[J]. Cureus, 2024: e52372.
- [4] 王雪,曹灵,罗娜,等. 免疫检查点抑制剂相关自身免疫性多内分泌腺综合征2例报道及文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(7): 1154-1158.
- [5] 汪龙,张莉,朱玲娜,等. 替雷利珠单抗致自身免疫性多内分泌腺综合征1例[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(20): 2429-2432.
- [6] 庞婕,郭玉竹,骆继业. 替雷利珠单抗致自身免疫性多内分泌腺综合征1例[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 308-311.
- [7] 高亦乐,乔田莉,蒋钰,等. 免疫检查点抑制剂致迟发型糖尿病合并肾上腺皮质功能减退1例[J]. 中华内科杂志, 2025, 64(11): 1111-1114.
- [8] 周忠艳,王柯欣,王艳芳,等. 替雷利珠单抗致糖尿病酮症酸中毒和甲状腺功能减退[J]. 药物不良反应杂志, 2025, 27(10): 629-631.
- [9] 张旋,高亮亮,邵亚丽,等. 免疫检查点抑制剂相关多内分泌腺体功能异常1例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2025, 7(1): E0257.
- [10] 何秀,鄢欢. 替雷利珠单抗致多内分泌腺功能减退1例并文献复习[J]. 医学理论与实践, 2025, 38(17): 2978-2980.
- [11] 刘战涛,谌甜甜,余海英,等. 替雷利珠单抗治疗膀胱癌致肾上腺危象1例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2025, 7(1): E1063.
- [12] Li Z Y, Han K N, Li L, et al. Case report: tislelizumab-induced delayed-onset diabetic ketoacidosis and hypothyroidism in esophageal adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1642893.
- [13] Liu M L, Fang S, Dai H R, et al. Prolonged progression-free survival in a patient with highly pretreated recurrent

ovarian cancer after developing multisystem immune-related adverse events: a case report and literature review [J]. *Case Rep Oncol*, 2025, 18(1):912-919.

- [14] 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.
- [15] Wang J Y, Lan H R, Mao X W, et al. Pituitary-adrenal axis dysfunction induced by tislelizumab immunotherapy for non-small cell lung cancer: a case series and literature review[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1):327.
- [16] Basek A, Jakubiak G K, Cieřlar G, et al. Life-threatening endocrinological immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Cancers*, 2023, 15(24):5786.
- [17] 解宝仙,王璐,高玉香. 替雷利珠单抗致药品不良反应病例文献分析[J]. *中国药业*, 2025, 34(13):129-136.
- [18] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12):1217-1238.
- [19] Shi Y, Shen M, Zheng X Q, et al. ICPis-induced autoimmune polyendocrine syndrome type 2: a review of the literature and a protocol for optimal management[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12):dgaa553.
- [20] Zhao Z, Wang X F, Bao X Q, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(6):1527-1540.
- [21] 刘明,张志伟. 免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的作用机制及其免疫相关不良反应的研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11):1007-1012.
- [22] Hong Y, Feng Y C, Sun H Z, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(3):782-792.
- [23] 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.
- [24] Ning P, Liu S L, Cao H Y. Rare, late onset of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus in a patient with small-cell lung cancer treated with serplumab: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2024, 18(1):51.
- [25] Thompson J A, Schneider B J, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1, 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4):387-405.
- [26] 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.
- [27] Percik R, Shoenfeld Y. Check point inhibitors and autoimmunity: why endocrinopathies and who is prone to? [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1):101411.
- [28] Abraham P E, Johnson D B. Long-term toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Drugs*, 2025, 85(12):1535-1549.
- [29] 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.
- [30] Arima H, Iwama S, Inaba H, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society[J]. *Endocr J*, 2019, 66(7):581-586.
- [31] Kidawara Y, Kadoya M, Kakutani-Hatayama M, et al. A case in which HLA-DR4 is involved in the development of complex immune-related endocrinological adverse events following combination therapy with nivolumab and ipilimumab[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2024, 2024:4662803.

(收稿日期:2026-02-05 修回日期:2026-07-04)

(本文责编:张元媛)