



免疫检查点抑制剂相关垂体不良反应临床特征分析

郑宇凡, 王晶晶, 袁琴, 郑芬萍

引用本文:

郑宇凡, 王晶晶, 袁琴, 等. 免疫检查点抑制剂相关垂体不良反应临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 536-543.

ZHENG Y F, WANG J J, YUAN Q, et al. Clinical characteristic analysis of immune checkpoint inhibitor-related pituitary adverse events[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(4): 536-543.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250323>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂相关垂体炎的临床特征分析

Analysis of the clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis

中国临床医学. 2025, 32(4): 529-535 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250397>

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events

中国临床医学. 2020, 27(6): 931-937 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200716>

肿瘤免疫检查点抑制剂引起皮肤不良反应多学科专家共识(2025版)

Multi-disciplinary expert consensus on cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors (2025)

中国临床医学. 2025, 32(2): 306-320 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250020>

免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的诊治进展及管理策略

Management of cardiac adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 917-921 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200561>

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922-925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 903-908 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200578>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250323

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250323

· 专题报道 ·

免疫检查点抑制剂相关垂体不良反应临床特征分析

郑宇凡¹, 王晶晶², 袁 琴¹, 郑芬萍^{1*}

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科, 杭州 310016

2. 浙江医院 I 期临床试验研究室, 杭州 310013

[摘要] **目的** 探讨恶性肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 后发生垂体免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的临床特征, 并与原发性垂体炎对比。**方法** 回顾性分析于 2019 年 1 月至 2022 年 11 月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院住院并接受 ICI 治疗的 753 例恶性肿瘤患者的临床资料, 分析内分泌 irAEs 发生率; 分析垂体 irAEs 患者的临床特征, 并与原发性垂体炎患者 ($n=18$) 的临床特征比较。**结果** ICI 以 PD-1/PD-L1 单抗为主 (742 例, 98.5%)。内分泌 irAEs 发生率为 32.0% (241/753), 以原发性甲状腺功能障碍最常见 (212 例, 28.2%), 其次是垂体 irAEs (35 例, 4.6%)。发生垂体 irAEs 的中位用药时间为 5.8 个月, 33 例 (94.3%) 表现为继发性肾上腺皮质功能减退。联合手术是预防垂体 irAEs 发生的保护因素 ($P=0.002$), 而较大的体质指数 (body mass index, BMI) 和使用免疫双抗是垂体 irAEs 发生危险因素 ($P<0.05$)。与原发性垂体炎患者相比, 垂体 irAEs 患者男性比例高、BMI 小, 视野缺损及尿崩症发生率低, 继发性肾上腺皮质功能减退比例高, 垂体 MRI 阳性率低 ($P<0.05$)。**结论** 恶性肿瘤患者接受 ICI 治疗后内分泌 irAEs 发生率较高, 以甲状腺受累最多见, 其次为垂体。垂体 irAEs 主要表现为继发性肾上腺皮质功能减退, 缺乏特异性临床症状, MRI 阳性率低, 易被误诊、漏诊, 应提高警惕。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 内分泌免疫相关不良反应; 垂体炎**[中图分类号]** R 730.51; R 58**[文献标志码]** A

Clinical characteristic analysis of immune checkpoint inhibitor-related pituitary adverse events

ZHENG Yufan¹, WANG Jingjing², YUAN Qin¹, ZHENG Fenping^{1*}

1. Department of Endocrinology, Sir Run Run Shaw Hospital School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, Zhejiang, China

2. Zhejiang Hospital, Phase I Clinical Trial Laboratory, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics of immune-related adverse events (irAEs) involving the pituitary gland in malignant tumor patients following the administration of immune checkpoint inhibitors (ICIs), and to compare characteristics of pituitary irAEs with primary hypophysitis. **Methods** A total of 753 malignant tumor patients who were hospitalized at Sir Run Run Shaw Hospital School of Medicine, Zhejiang University from January 2019 to November 2022 and received ICIs treatment were retrospectively included. The incidence of endocrine irAEs were statistically analyzed. The clinical characteristics of patients with pituitary irAEs were analyzed and compared with those of patients with primary hypophysitis ($n=18$). **Results** Among the 753 patients treated with ICIs, the majority (742, 98.5%) received PD-1/PD-L1 inhibitors. The incidence of endocrine irAEs was 32.0% (241/753), with primary thyroid dysfunction being most common (212, 28.2%), followed by pituitary dysfunction (35, 4.6%). The median time to onset of pituitary irAEs was 5.8 months, with the majority presenting as secondary hypoadrenocorticism (33, 94.3%). Surgery was a protective factor for preventing pituitary irAEs ($P=0.002$), whereas higher body mass index (BMI) and dual ICIs combination therapy were recognized as risk factors ($P<0.05$). Compared to patients with primary hypophysitis, patients with pituitary irAEs had a higher proportion of males, lower BMI, lower rates of visual field defects and diabetes insipidus, higher rate of secondary hypoadrenocorticism and lower positive rate on MRI ($P<0.05$). **Conclusions** Malignant tumor patients treated with ICIs exhibit a relatively high incidence of endocrine irAEs, with thyroid involvement being most common, followed by the pituitary gland. Pituitary irAEs primarily manifest as secondary hypoadrenocorticism, lacking specific clinical symptoms and exhibiting a low positive rate on MRI. These factors contribute to a high risk of misdiagnosis or missed diagnosis, necessitating heightened clinical vigilance.

[Key Words] immune checkpoint inhibitor; endocrine immune-related adverse event; hypophysitis**[收稿日期]** 2025-03-21**[接受日期]** 2025-04-29**[作者简介]** 郑宇凡, 硕士生, 住院医师. E-mail: 22318406@zju.edu.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-3407004, E-mail: 3407004@zju.edu.cn

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 已被广泛应用于一线抗肿瘤治疗, 显著提高了肿瘤患者的生存率^[1]。常见的 ICI 药物包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 单抗、程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 单抗和程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 单抗等; 淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 等新免疫检查点及其抑制剂相关研究也在大量开展^[2]。ICI 通过阻断免疫检查点的激活来阻止肿瘤的免疫逃逸^[3], 从而发挥抗肿瘤效应, 但是同时也会使正常组织受到免疫系统攻击, 引起免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs), 包括内分泌系统受累^[4]等。内分泌 irAEs 发生率为 5%~40%^[5]。

内分泌 irAEs 以甲状腺受累最常见, 其次为垂体, 肾上腺和胰腺少见^[6]。其中, 垂体 irAEs 不仅引起慢性代谢紊乱和多系统损害, 还可能引发肾上腺危象, 进而危及生命^[7]。垂体 irAEs 在 CTLA-4 抑制剂治疗后更常见, 与原发性垂体炎鞍区占位表现 (如头痛、视野缺损)、垂体功能减退症状以及 MRI 表现 (垂体增大) 相似^[8]。大多数 PD-1/PD-L1 单抗治疗后发生垂体 irAEs 的患者也缺乏特异性症状, 无 MRI 改变, 多表现为孤立

性血促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone deficiency, ACTH) 缺乏症 (IAD)^[9]。目前由 PD-1/PD-L1 单抗引起的垂体 irAEs 尚缺少基于中国人群的研究数据。本研究旨在探讨中国单中心恶性肿瘤患者免疫治疗后垂体 irAEs 的临床特征及危险因素, 并与原发性垂体炎比较, 为临床早期识别、及时干预垂体 irAEs 提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入 2019 年 1 月至 2022 年 11 月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院住院治疗且出院诊断包含“恶性肿瘤免疫治疗”的 753 例患者。纳入标准: (1) 年龄≥18 周岁的实体肿瘤患者; (2) 接受过至少 1 次 ICI 抗肿瘤治疗。排除标准: (1) 基线资料不完整; (2) 缺少用药后内分泌系统辅助检查结果; (3) 结合相关病史认为使用 ICI 后出现的异常内分泌表现与 ICI 治疗不相关或无法解释; (4) 用药前有除糖尿病外的内分泌疾病 (如甲状腺疾病)。恶性肿瘤免疫治疗患者纳入排除流程见图 1。纳入 2008 年 1 月至 2025 年 1 月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院确诊为原发性垂体炎的 18 例患者作为对照。

1.2 相关定义 内分泌 irAEs: 使用 ICI 后出现的一系列内分泌紊乱表现, 累及垂体、甲状腺、胰腺、肾上腺等单个或多个内分泌腺体^[10]。

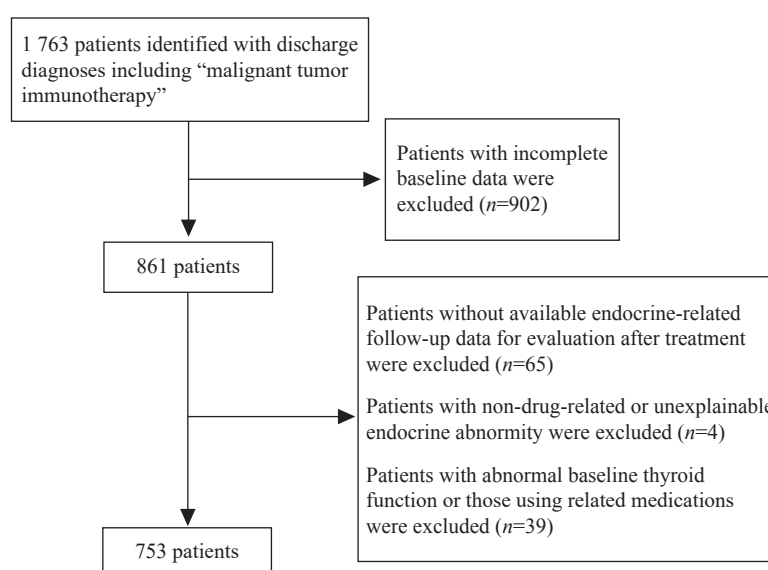


图 1 患者纳入排除流程

Figure 1 Flowchart of the patient screening

垂体 irAEs: 使用 ICI 后出现 1 种及以上垂体激素缺乏, 必须有血清促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 或 ACTH 缺乏, 伴或不伴黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 等性腺激素缺乏; 常有乏力、纳差、头痛等非特异性临床表现, 其他症状包括神经精神症状、视觉障碍、性欲减退、尿崩症等, 严重者可有低血压、休克、恶心呕吐、意识障碍、电解质紊乱 (如低钠血症) 等肾上腺危象表现^[10]。

继发性 (中枢性) 垂体靶腺受损: 垂体基线功能正常, 使用 ICI 药物后出现继发性肾上腺皮质功能减退 (血皮质醇降低、ACTH 正常或降低)、继发性甲状腺功能减退 (游离甲状腺素降低、TSH 正常或降低)、继发性性腺功能减退 (性激素降低、促性腺激素正常或降低), 激素测定在晨 8: 00 完成^[10]。

原发性垂体炎: 累及垂体和 (或) 鞍区的自身免疫性病变, 表现为垂体功能障碍, 包括垂体前叶激素缺乏、中枢性尿崩症、高泌乳素血症或鞍区占位效应 (头痛、视力视野障碍), 并排除导致类似表现的其他疾病^[11]。

1.3 观察指标 (1) 基础信息: 性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、糖尿病史、高血压史、心率、血压、身高、体质量等; (2) 肿瘤及其分期等; (3) 肿瘤治疗: 药物种类、是否联合化疗、是否联合靶向治疗、是否联合放疗、是否手术等; (4) 内分泌 irAEs 情况: 发生时间、用药次数、临床表现、相关治疗、美国常见不良反应术语评定标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 分级等; (5) 血液学指标: 电解质、肝酶、肌酐、白蛋白、血脂、皮质醇、ACTH、TSH、LH、FSH 等; (6) 颅脑或垂体 MRI 表现。

1.4 统计学处理 通过 SPSS 26.0 进行数据处理, 正态分布的连续资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的连续资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。采用多因素二元 logistic 回归模型分析垂体 irAEs 的危险因素, 结果以比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间

(95% confidence interval, 95%CI) 表示。采用双侧检验, 检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料及内分泌 irAEs 发生情况 结果 (表 1) 显示: 753 例患者中, 男性 554 例 (73.6%), 肺癌 257 例 (34.1%)、消化系统来源肿瘤 353 例 (46.9%)。应用 ICI 类型中单抗 742 例 (98.5%), 其中应用 PD-1 单抗 671 例 (89.1%)、PD-L1 单抗 71 例 (9.4%), 使用双抗 11 例 (1.5%)。发生内分泌 irAEs 共 241 例 (32.0%), 中位用药 4.47(2.16, 9.23) 个月, 5.00(3.00, 9.50) 次。其中, 原发性甲状腺功能障碍 212 例 (28.2%), 垂体 irAEs 35 例 (4.6%), 同时发生垂体 irAEs 和原发性甲状腺功能障碍 9 例 (1.2%)。

表 1 接受 ICI 治疗的恶性肿瘤患者的临床特征

Table 1 Baseline clinical characteristics of malignant tumor patients treated with ICIs

n=753	
Index	n(%)
Sex	
Male	554(73.6)
Female	199(26.4)
Tumor	
Pulmonary carcinoma	257(34.1)
Gastrointestinal tract tumor	353(46.9)
Other type	143(19.0)
ICI	
PD-1 inhibitor	671(89.1)
PD-L1 inhibitor	71(9.4)
Combination*	11(1.5)
Drug	
Camrelizumab	144(19.1)
Pembrolizumab	111(14.7)
Toripalimab	103(13.7)
Tislelizumab	107(14.2)
Sintilimab	136(18.1)
Other	152(20.2)
Endocrine irAEs	241(32.0)
Thyroid irAEs	212(28.2)
Pituitary irAEs	35(4.6)
Diabetes	7(0.9)
Primary hypoadrenocorticism	2(0.3)

*PD-L1+CTLA-4 or PD-1+LAG-3. ICI: immune checkpoint inhibitor; PD-1: programmed death-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; irAEs: immune-related adverse events; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; LAG-3: lymphocyte activation gene-3.

2.2 垂体 irAEs 患者临床特征 结果 (表 2) 显示: 35 例垂体 irAEs 患者中, 使用 PD-1 单抗 27 例 (77.1%)、PD-L1 单抗 5 例 (14.3%)、双抗 3 例 (8.6%)。发生垂体 irAEs 患者的中位用药时间为 5.8(3.3, 9.1) 个月, 中位用药次数为 6 (3, 8) 次。靶腺轴受损以 ACTH 缺乏 (继发性肾上腺皮质功能减退) 为主 (33 例, 94.3%), 1 例表现为继发性甲状腺功能减退 (TSH 伴游离甲状腺素降低), 1 例表现为尿崩症。

表 2 垂体 irAEs 患者临床特征
Table 2 Clinical characteristics of patients with pituitary irAEs

Index	n(%)
Sex	
Male	32(91.4)
Female	3(8.6)
Tumor	
Pulmonary carcinoma	20(57.1)
Gastrointestinal tract tumor	10(28.6)
Other type	5(14.3)
ICI	
PD-1 inhibitor	27(77.1)
PD-L1 inhibitor	5(14.3)
Combination*	3(8.6)
Combination of other therapy	
Chemotherapy	26(74.3)
Targeted therapy	6(17.1)
Surgery	14(40.0)
Radiation therapy	7(20.0)
Clinical type	
Secondary hypoadrenocorticism	33(94.3)
Secondary hypothyroidism	1(2.9)
Diabetes insipidus	1(2.9)
Grade of irAEs	
G2	16(45.7)
G3	19(54.3)

*PD-L1+CTLA-4 or PD-1+LAG-3. irAEs: immune-related adverse events; ICI: immune checkpoint inhibitor; PD-1: programmed death-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; LAG-3: lymphocyte activation gene-3.

垂体 irAEs 患者临床症状以乏力纳差 (18 例, 51.4%) 为主, 头晕头痛 (2 例, 5.7%) 及口干多尿 (1 例, 2.9%) 少见。低钠血症 (21 例, 60.0%) 常见。垂体 MRI 阳性率低, 仅 1 例 (2.9%) 使用 SCT- I 10A 联合化疗患者

MRI 提示垂体炎 (图 2)。发生 G2 级不良反应 16 例 (45.7%), 患者继续 ICI 治疗, 接受激素替代治疗后症状改善; 发生 G3 级不良反应 19 例 (54.3%), 暂停 ICI 治疗, 症状改善后继续 ICI 治疗。

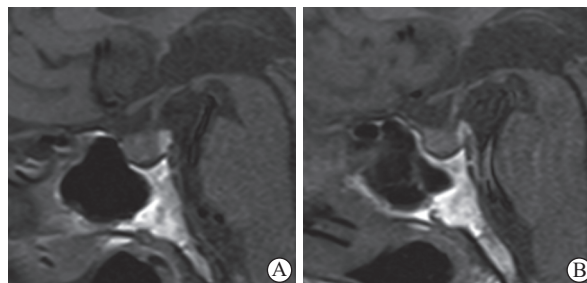


图 2 ICI 相关垂体炎患者垂体 MRI 表现
Figure 2 MRI imagings of a patient with ICI-related hypophysitis

The patient is a 67-year-old male with stage IIIB lung squamous cell carcinoma. After six cycles (4.5 months) of SCT- I 10A treatment, he developed nausea, fatigue, headache, and electrolyte imbalance, along with low adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels, as well as primary hypothyroidism. MRI revealed an enlarged pituitary gland (approximately 8.4 mm in diameter, A). SCT- I 10A therapy was discontinued, and treatment with prednisolone and levothyroxine was initiated. Four weeks later, the pituitary gland had shrunk (approximately 6 mm in diameter, B). SCT- I 10A therapy was resumed with long-term hormone replacement therapy.

2.3 垂体 irAEs 患者与未发生内分泌 irAEs 患者临床特征比较 结果 (表 3) 显示: 与未发生内分泌 irAEs 患者相比, 发生垂体 irAEs 患者中, 男性比例更高、BMI 更大、联合手术比例更低、肺癌及使用免疫双抗比例更高 ($P<0.05$)。

2.4 垂体 irAEs 影响因素 校正性别、年龄、BMI、糖尿病史、化疗史、靶向治疗史、手术史、肿瘤类型、肿瘤分期、ICI 类型后, 二元 logistic 回归分析结果 (表 4) 显示: 联合手术是预防垂体 irAEs 发生的保护因素 ($P=0.002$), 使用免疫双抗药物及较大的 BMI 是发生垂体 irAEs 的危险因素 ($P<0.05$)。

2.5 垂体 irAEs 与原发性垂体炎患者临床特征比较 结果 (表 5) 显示: 与原发性垂体炎患者相比, 垂体 irAEs 患者男性占比更高、年龄更大、BMI 更小, 视力视野障碍和尿崩症比例低, 继发

性肾上腺皮质功能减退和低钠血症比例高，血（5.6%）原发性垂体炎患者（随访至2025年钠、血氯、血镁、血白蛋白和总胆固醇水平低，1月）死亡，无垂体irAEs患者（随访至2024年垂体MRI阳性率低（ $P<0.05$ ）。随访期间，1例1月）死亡。

表3 垂体irAEs与未发生内分泌irAEs患者临床特征比较
Table 3 Comparison of clinical characteristics between patients with pituitary irAEs and patients without endocrine irAEs

Index	Total (n=547)	Non-endocrine irAEs group (n=512)	Pituitary irAEs group (n=35)	P
Sex n(%)				0.029
Male	417(76.2)	385(75.2)	32(91.4)	
Female	130(23.8)	127(24.8)	3(8.6)	
Age/year	64.63±9.81	64.51±10.13	65.20±8.74	0.696
BMI/(kg•m ⁻²)	22.10±3.17	21.99±3.17	23.53±2.82	0.006
Heart rate/(times•min ⁻¹)	82.25±14.08	82.37±14.12	79.37±13.18	0.223
Systolic blood pressure/mmHg	121.30±17.40	121.19±17.15	122.26±19.65	0.724
Diastolic blood pressure/mmHg	72.54±11.80	72.59±11.48	71.14±15.44	0.868
Smoking n(%)	163(29.8)	149(29.1)	14(40.0)	0.173
Drinking n(%)	142(26.0)	130(25.4)	12(34.3)	0.246
Family history of cancer n(%)	38(6.9)	35(6.8)	3(8.6)	0.962
Diabetes n(%)	93(17.0)	91(17.8)	2(5.7)	0.066
Hypertension n(%)	180(32.9)	171(33.4)	9(25.7)	0.349
Serum potassium/(mmol•L ⁻¹)	4.09±0.40	4.10±0.40	4.06±0.42	0.633
Serum sodium/(mmol•L ⁻¹)	140.00(138.00, 142.00)	140.00(138.00, 142.00)	141.00(139.00, 142.25)	0.218
Serum creatinine/(μmol•L ⁻¹)	71.00(60.50, 82.00)	71.00(60.00, 82.00)	74.00(64.00, 86.25)	0.287
Tumor n(%)				0.025
Pulmonary carcinoma	198(36.2)	178(34.8)	20(57.1)	0.008
Gastrointestinal tract tumor	257(47.0)	247(48.2)	10(28.6)	0.024
Other type	92(16.8)	87(17.0)	5(14.3)	0.679
Tumor staging n(%)				0.056
I -III	157(28.7)	142(27.7)	15(42.9)	
IV	390(71.3)	370(72.3)	20(57.1)	
Metastasis n(%)	502(92.1)	471(92.4)	31(88.6)	0.632
Chemotherapy n(%)	327(59.8)	301(58.8)	26(74.3)	0.070
Targeted therapy n(%)	171(31.3)	165(32.2)	6(17.1)	0.063
Radiation therapy n(%)	120(21.9)	113(22.1)	7(20.0)	0.775
Surgery n(%)	374(68.4)	360(70.3)	14(40.0)	<0.001
ICI n(%)				0.003
PD-1 inhibitor	490(89.6)	463(90.4)	27(77.1)	0.028
PD-L1 inhibitor	50(9.1)	45(8.8)	5(14.3)	0.430
Combination*	7(1.3)	4(0.8)	3(8.6)	0.007

*PD-L1+CTLA-4 or PD-1+LAG-3. irAEs: immune-related adverse events; BMI: body mass index; ICI: immune checkpoint inhibitor; PD-1: programmed death-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; LAG-3: lymphocyte activation gene-3.

表4 垂体irAEs发生相关因素的多变量二元logistic回归分析
Table 4 Multivariate binary logistic regression analysis of the occurrence of pituitary irAEs

Variable	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
Surgery	-1.252	0.401	9.768	0.286	0.130-0.627	0.002
BMI	0.152	0.061	6.221	1.164	1.033-1.312	0.013
Combination*	4.089	1.025	15.917	59.657	8.005-444.607	<0.001

*PD-L1+CTLA-4 or PD-1+LAG-3. irAEs: immune-related adverse events; BMI: body mass index; PD-1: programmed death-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; LAG-3: lymphocyte activation gene-3.

表 5 原发性垂体炎与垂体 irAEs 患者临床特征比较

Table 5 Comparison of clinical data between primary hypophysitis and pituitary irAEs patients			
Index	Primary hypophysitis (n=18)	Pituitary irAEs (n=35)	P
Sex n(%)			0.007
Male	10(55.6)	32(91.4)	
Female	8(44.4)	3(8.6)	
Age/year	53.44±19.11	65.20±8.74	0.022
BMI/(kg•m ⁻²)	25.64±3.58	23.53±2.82	0.048
Heart rate/(times•min ⁻¹)	77.71±17.66	79.37±13.18	0.720
Systolic blood pressure/mmHg	122.36±15.60	122.26±19.65	0.987
Diastolic blood pressure/mmHg	78.21±10.02	72.14±15.44	0.181
Smoking n(%)	7(38.9)	14(40.0)	0.938
Drinking n(%)	4(22.2)	12(34.3)	0.365
Family history of cancer n(%)	3(16.7)	3(8.6)	0.672
Diabetes n(%)	2(11.1)	2(5.7)	0.877
Hypertension n(%)	7(38.9)	9(25.7)	0.322
Clinical manifestation n(%)			
Headache	4(22.2)	2(5.7)	0.181
Visual and field impairments	4(22.2)	0	0.019
Fatigue and poor appetite	6(33.3)	18(51.4)	0.210
Hyponatremia	2(11.1)	21(60.0)	0.001
Diabetes insipidus	12(66.7)	1(2.9)	<0.001
Secondary hypoadrenocorticism	5(27.8)	33(94.3)	<0.001
Secondary hypothyroidism	3(16.7)	2(5.7)	0.426
Secondary hypogonadism	4(22.2)	5(14.3)	0.732
Hypophysitis-related mortality n(%)	1(5.6)	0	0.340
Laboratory indicator			
Serum sodium/(mmol •L ⁻¹)	142.29±5.11	132.69±8.56	<0.001
Serum chloride/(mmol •L ⁻¹)	105.18±4.25	99.34±7.28	0.001
Albumin-corrected serum calcium/(mmol•L ⁻¹)	2.34±0.11	2.33±0.11	0.762
Serum magnesium/(mmol•L ⁻¹)	0.91±0.12	0.78±0.08	<0.001
Serum albumin/(g•L ⁻¹)	40.97±5.41	36.41±3.55	0.001
Serum cholesterol/(mmol•L ⁻¹)	5.36±1.32	4.35±1.28	0.017
Positive MRI finding n(%)	17(94.4)	1(4.3)*	<0.001

*Twenty-three patients underwent pituitary MRI examination. irAEs: immune-related adverse events; BMI: body mass index.

3 讨论

内分泌 irAEs 起病难以预测，可以在治疗期间的任何时间发生，甚至在停药后数月发生，多发生在治疗开始后的 6 个月内^[12]。本研究患者内分泌 irAEs 中位发生时间为治疗开始后 4.47 个月。本研究中肿瘤患者内分泌 irAEs 发生率为 32.0%，甲状腺受累为主，其次为垂体，与既往报道^[5]一致。随着 ICI 药物应用的增多，垂体 irAEs 的发病率可能逐渐升高^[13]。

小鼠和人的垂体前叶细胞中存在明显的 CTLA-4 表达，尤其是在 TSH 细胞和泌乳素细胞中^[14]，而仅在人垂体 ACTH 细胞中观察到少量

PD-1 及 PD-L1 表达^[15]。因此，垂体 irAEs 发生率因 ICI 类型而异。应用 CTLA-4 单抗患者垂体 irAEs 发生率为 17.4%，应用 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂联合治疗患者次之（12.8%），应用 PD-1/PD-L1 单抗治疗患者不超过 3%^[16]。本研究以 PD-1/PD-L1 单抗为主，纳入患者垂体 irAEs 发生率为 4.6%，较既往文献数据高，可能与近年 ICI 应用更广泛，以及肿瘤科医生对垂体 irAEs 的重视度及认知提高使其检出率升高，以及人种差异等有关；免疫双抗的应用也会提高垂体 irAEs 的发生风险。免疫双抗能同时在 T 细胞活化和 T 细胞耗竭相关的两个关键信号传导途径中起作用^[17]。

不同类型 ICI 引起的垂体 irAEs 临床特点不同。CTLA-4 单抗相关垂体 irAEs 患者主要表现为头痛、视力视野障碍、垂体增大及多发垂体（包括前叶及后叶）功能受损，与原发垂体炎患者临床表现类似；使用 PD-1/PD-L1 单抗后垂体 irAEs 患者主要表现为孤立性 ACTH 缺乏所致的肾上腺皮质功能减退，偶伴继发性甲状腺功能减退，很少累及垂体后叶及其他垂体前叶激素^[17]。本研究中，PD-1/PD-L1 单抗引起的垂体 irAEs 主要表现为继发性肾上腺皮质功能减退，与既往研究结果相似。

Del Rivero 等^[18]的研究表明，垂体 irAEs 更易发生于老年男性，其发生率是女性患者的 2~5 倍。本研究中，垂体 irAEs 患者男性比例高于未发生内分泌 irAEs 患者。性别对垂体 irAEs 发病的影响机制尚待明确。BMI 较大也与内分泌 irAEs 发生相关^[19]。本研究中，较大的 BMI 是垂体 irAEs 发生的独立危险因素。这可能是因为肥胖与长期慢性炎症相关，能够通过加重炎症促使垂体 irAEs 的发生^[20]，具体机制尚不明确。本研究发现，联合手术是预防垂体 irAEs 发生的保护因素。较高的肿瘤负荷是内分泌 irAEs 发生的独立危险因素^[21]，提示手术切除病灶后肿瘤负荷下降可能是联合手术治疗降低垂体 irAEs 发生风险的原因。联合手术抗肿瘤治疗对垂体的影响有待进一步研究。

Mizukoshi 等^[7]研究认为，MRI 显示垂体增大是垂体 irAEs 的敏感且特异指标，可优先于临床数周诊断垂体炎。但该研究纳入对象主要使用 CTLA-4 单抗。与 CTLA-4 单抗不同，PD-1/PD-L1 单抗引起的垂体 irAEs 很少出现垂体形态学改变^[22]。本研究仅 1 例使用 PD-1 单抗患者垂体 MRI 表现改变。这可能与不同类型 ICI 作用靶点在垂体的分布不同，本研究中完善垂体 MRI 患者较少，以及 MRI 检查滞后未能发现垂体一过性或早期改变（垂体水肿可在起病后 2 周~7 个月消退^[7]）有关。

本研究中，垂体 irAEs 患者 BMI、血白蛋白及胆固醇水平低于原发性垂体炎患者，可能与前者长期慢性消耗导致营养状态较差相关。此外，有文献^[23]报道，少数垂体 irAEs 患者发展为肾上腺危象，危及生命。虽然本研究随访期间未发现垂体 irAEs 直接造成的死亡，但由于该类患者症

状较原发性垂体炎患者轻且隐匿，因此仍须早期诊断并预防进展。

本研究存在一定局限性：（1）单中心回顾性研究，存在混杂因素及难以校正的偏倚，因果关系较难明确；（2）不同时期患者的疾病监测强度存在差异，导致部分患者临床数据不完整（如垂体 MRI 完善不足）；（3）缺乏应用 CTLA-4 单抗的患者，且应用免疫双抗的患者纳入少，难以分析不同 ICI 类型对垂体的影响；（4）从内分泌科角度研究存在学科局限，需联合肿瘤科医师探讨。

综上所述，肿瘤患者接受 ICI 药物抗肿瘤治疗后发生内分泌 irAEs 较常见，以甲状腺受累最多见，其次为垂体。垂体 irAEs 患者临床表现隐匿、缺乏特异性临床症状，MRI 阳性率低，易被误诊和漏诊，且存在进展为肾上腺危象可能。定期规律的激素监测有助于早期识别垂体 irAEs，尽早启动激素替代治疗能改善患者垂体功能障碍、减少并发症发生，并改善患者肿瘤治疗预后及生存质量。因此，肿瘤科及内分泌科医师应充分认识垂体 irAEs 的临床特征，加强多学科合作，以早期识别、诊断该类疾病，并及时给予个体化激素长期替代治疗。

伦理声明 本研究获得浙江大学医学院附属邵逸夫医院伦理审查委员会批准（2024-2102-01），所有患者均知情同意。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 郑宇凡：病例收集、数据录入及整理、统计分析、论文撰写；王晶晶：研究设计、病例收集、数据录入及整理；袁琴：病例收集、数据整理、论文修改；郑芬萍：研究设计、研究方案指导、论文修改。

参考文献

- [1] YIN Q N, WU L Y, HAN L Z, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1167975.
- [2] MARIN-ACEVEDO J A, KIMBROUGH E O, LOU Y Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 45.
- [3] WANG J L, YANG T, XU J. Therapeutic development of immune checkpoint inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 619-649.

- [4] LI Y, ZHAO J F, WANG Y, et al. Common endocrine system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Pathog Ther*, 2023, 2(3): 164-172.
- [5] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580.
- [6] WRIGHT J J, POWERS A C, JOHNSON D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 389-399.
- [7] MIZUKOSHI T, FUKUOKA H, TAKAHASHI Y. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36(3): 101668.
- [8] FAJE A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights[J]. *Pituitary*, 2016, 19(1): 82-92.
- [9] FAJE A, REYNOLDS K, ZUBIRI L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(3): 211-219.
- [10] 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.
Immune-endocrinology Group, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the immune checkpoint inhibitors-induced endocrine immune-related adverse events (2020)[J]. *Chin J Endocrinol and Metab*, 2021, 37(1): 1-16.
- [11] LANGLOIS F, VARLAMOV E V, FLESERIU M. Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): 10-28.
- [12] CASTINETTI F, ALBAREL F, ARCHAMBEAUD F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(2): G1-G18.
- [13] STELMACHOWSKA-BANAŚ M, CZAJKA-ORANIEC I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(10): R207-R228.
- [14] 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.
- [15] KANIE K, IGUCHI G, BANDO H, et al. Mechanistic insights into immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis: a form of paraneoplastic syndrome[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(12): 3669-3677.
- [16] 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.
- [17] ESTEVES-FERREIRA S, ROSINHA P. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: clinical and biochemical features[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10): 7925-7932.
- [18] DEL RIVERO J, CORDES L M, KLUBO-GWIEZDZINSKA J, et al. Endocrine-related adverse events related to immune checkpoint inhibitors: proposed algorithms for management[J]. *Oncologist*, 2020, 25(4): 290-300.
- [19] GUZMAN-PRADO Y, BEN SHIMOL J, SAMSON O. Body mass index and immune-related adverse events in patients on immune checkpoint inhibitor therapies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(1): 89-100.
- [20] EUN Y, KIM I Y, SUN J M, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14039.
- [21] SAKATA Y, KAWAMURA K, ICHIKADO K, et al. The association between tumor burden and severe immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients responding to immune-checkpoint inhibitor treatment[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 159-161.
- [22] LUPI I, BRANCATELLA A, COSOTTINI M, et al. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 19-0102.
- [23] ALBAREL F, GAUDY C, CASTINETTI F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2): 195-204.

[本文编辑] 姬静芳

引用本文

郑宇凡, 王晶晶, 袁 琴, 等. 免疫检查点抑制剂相关垂体不良反应临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 536-543.

ZHENG Y F, WANG J J, YUAN Q, et al. Clinical characteristic analysis of immune checkpoint inhibitor-related pituitary adverse events[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 536-543. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250323](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250323)