



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

免疫检查点抑制剂相关垂体炎的临床特征分析

王知笑, 施云, 孙敏, 郑旭琴, 杨涛, 沈敏

引用本文:

王知笑, 施云, 孙敏, 等. 免疫检查点抑制剂相关垂体炎的临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 529-535.

WANG Z X, SHI Y, SUN M, et al. Analysis of the clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(4): 529-535.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250397>

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不良反应临床特征分析

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

中国临床医学. 2025, 32(4): 536-543 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250323>

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>

免疫检查点抑制剂相关垂体功能减退临床特征

Clinical characteristics of hypopituitarism induced by immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2023, 30(3): 449-453 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230560>

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>

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>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250397

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250397

· 专题报道 ·

免疫检查点抑制剂相关垂体炎的临床特征分析



王知笑, 施云, 孙敏, 郑旭琴, 杨涛, 沈敏*

南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029

【摘要】 **目的** 分析免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 相关垂体炎的临床特征。 **方法** 回顾性纳入 2020 年 1 月至 2025 年 3 月南京医科大学第一附属医院内分泌科收治的 ICI 相关垂体炎患者, 分析其临床表现及预后。 **结果** 共纳入 11 例 ICI 相关垂体炎患者, 平均年龄 (62.27 ± 7.63) 岁, 男性 9 例 (81.82%)。中位发病时间为 9.1 个月, 中位治疗 5 个周期。主要首发症状为乏力和纳差, 3 例 (27.27%) 患者伴低钠血症。腺垂体功能评估显示: 促肾上腺皮质激素缺乏最常见 (10 例, 90.91%), 其次为高泌乳素血症 (9 例, 81.82%)。所有患者垂体后叶功能均未见明显受累, 4 例 (44.44%) 患者垂体磁共振成像未见异常。6 例 (54.55%) 患者合并甲状腺功能异常, 其中 1 例 (9.09%) 同时合并胰腺内分泌功能损伤。患者平均随访 36.5 个月, 8 例 (72.73%) 存活, 其垂体激素水平未恢复。 **结论** ICI 所致内分泌不良反应可累及多腺体系统; 接受 ICI 治疗患者出现乏力、纳差、低钠血症等时, 应高度警惕 ICI 相关性垂体炎可能。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 垂体炎; 临床特征**【中图分类号】** R 730.51; R 58**【文献标志码】** A

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

WANG Zhixiao, SHI Yun, SUN Min, ZHENG Xuqin, YANG Tao, SHEN Min*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor (ICI)-related hypophysitis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients diagnosed with ICI-related hypophysitis and treated at the Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, between January 2020 and March 2025. Clinical manifestations and prognosis of patients were analyzed. **Results** Eleven patients with ICI-related hypophysitis were included. The average age was (62.27 ± 7.63) years, and 9 patients (81.82%) were male. The median time to onset was 9.1 months, and the median number of treatment cycles received was 5. The primary initial symptoms were fatigue and anorexia. Hyponatremia was present in 3 patients (27.27%). Evaluation of anterior pituitary function revealed adrenocorticotrophic hormone deficiency as the most common manifestation (90.91%, 10/11), followed by hyperprolactinemia (81.82%, 9/11). Posterior pituitary function remained normal in all patients. Pituitary magnetic resonance imaging showed no abnormality in 4 patients (44.44%). Thyroid dysfunction was observed in 6 patients (54.55%), one of whom (9.09%) also exhibited pancreatic endocrine dysfunction. The average follow-up duration was 36.5 months. Eight patients (72.73%) were alive at the last follow-up. None of the patients recovered their pituitary hormone function. **Conclusions** Endocrine adverse events induced by ICIs can involve multiple glandular systems. Clinicians should be highly vigilant for the possibility of ICI-induced hypophysitis in patients receiving ICIs who present with symptoms such as fatigue, anorexia, and hyponatremia.

【Key Words】 immune checkpoint inhibitor; immune-related adverse event; hypophysitis; clinical characteristic**【收稿日期】** 2025-03-31**【接受日期】** 2025-07-23**【基金项目】** 国家自然科学基金 (82230028), 南京医科大学第一附属医院青年科学基金培育计划 (PY202415). Supported by the National Natural Science Foundation of China (82230028) and the Young Scholars Fostering Fund of The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (PY202415).**【作者简介】** 王知笑, 博士生, 主治医师. E-mail: amao_wzhixiao@sina.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 025-86211033, E-mail: shenmin92@njmu.edu.cn

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是肿瘤免疫治疗的突破性进展, 包括阻断细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 等。然而, ICI 在激活免疫系统杀伤肿瘤细胞的同时, 也可因过度激活免疫细胞而引发机体多个系统自身免疫反应, 即免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)^[1-2], 限制 ICI 的临床应用。

内分泌不良反应是常见 irAEs 之一, 可累及甲状腺、垂体、肾上腺和胰腺等腺体^[3-4]。ICI 相关垂体炎的临床表现具有非特异性, 可表现为乏力、纳差、体质量减轻等, 易与肿瘤相关症状或化疗不良反应混淆^[5]。若未能及时识别 ICI 相关垂体炎并对症治疗, 易发生垂体危象, 甚至危及生命。目前对 ICI 相关垂体炎的临床认识尚不全面^[6]。本研究旨在通过总结分析 ICI 相关垂体炎的临床特征、治疗及随访, 提高临床工作者对 ICI 相关垂体炎的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2020 年 1 月至 2025 年 3 月 在南京医科大学第一附属医院内分泌科住院的 ICI 相关垂体炎患者。ICI 相关垂体炎诊断^[7]: (1) 有明确的 ICI (PD-1、PD-L1 或 CTLA-4 抑制剂) 使用史, 且垂体炎发病在使用 ICI 后; (2) 用药前基线垂体功能正常, 用药后至少 1 种垂体激素缺乏; (3) 排除超生理剂量糖皮质激素使用、肿瘤转移、头颅放疗等原因导致的垂体功能低下。所有患者均进行门诊或电话随访。

1.2 垂体功能评价 (1) 中枢性肾上腺皮质功能不全: 低血浆皮质醇 ($<50 \mu\text{g/L}$), 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 正常或低于参考范围 ($7.2 \sim 63.3 \text{ pg/mL}$) 下限, 且 ACTH 兴奋试验阳性。皮质醇和 ACTH 均于晨 8:00 检测。(2) 中枢性甲状腺功能减退症: 低游离甲状腺激素水平, 以及使用低于

$1.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量的左旋甲状腺素情况下, 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平异常。(3) 中枢性性腺功能减退症: 在未进行雄激素剥夺或性激素替代治疗的情况下, 性激素和促性腺激素水平低或异常。(4) 生长激素缺乏: 合并 3 种及以上垂体激素缺乏时, 生长激素或胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 水平低于同年龄及同性别人群正常下限值。(5) 高泌乳素血症: 泌乳素高于同性别的正常上限值。(6) 垂体后叶功能根据临床表现和血、尿渗透压或尿比重等指标评估^[8]。

1.3 垂体炎严重程度分级 参照常见不良事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)^[9], 根据症状和疾病严重程度, 对 ICI 相关垂体炎进行分级: 1 级为无症状或轻度症状; 2 级为中度症状, 能够进行日常活动; 3 级为严重症状, 无法进行日常活动; 4 级为危及生命的症状; 5 级为死亡。

1.4 统计学处理 应用 Stata 17 进行数据分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验, 符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以 $n(\%)$ 表示。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 ICI 相关垂体炎患者 11 例。结果 (表 1) 显示: 11 例患者中, 女性 2 例 (18.18%), 男性 9 例 (81.82%), 平均年龄 (62.27 ± 7.63) 岁。肺癌 4 例 (36.36%), 消化道肿瘤 3 例 (27.27%), 乳腺癌、黑素瘤、鼻咽癌、颌下恶性肿瘤各 1 例 (9.09%)。所有患者接受至少 3 个周期的规范 ICI 治疗, 其中, 特瑞普利单抗 4 例 (36.36%), 信迪利单抗 2 例 (18.18%), 度伐利尤单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、贝莫苏拜单抗+替雷利珠单抗各 1 例 (9.09%)。在 ICI 治疗前, 7 例 (63.64%) 患者行手术治疗, 10 例 (90.91%) 接受化疗, 2 例 (18.18%) 接受放疗, 4 例 (36.36%) 接受过靶向治疗 (酪氨酸激酶抑制剂)。

表 1 ICI 相关垂体炎患者的临床资料
Table 1 Clinical data of patients with ICI-related hypophysitis

Index	Case										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sex	Female	Male	Female	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Age/year	63	58	56	80	58	60	55	67	55	70	63
Tumor type	Breast cancer	Malignant melanoma	Nasopharyngeal carcinoma	Submandibular malignant tumor	Lung cancer	Lung cancer	Lung cancer	Lung cancer	Gastric cancer	Colorectal cancer	Gastric cancer
Surgery	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Chemotherapy	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Radiotherapy	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No
Targeted therapy	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Metastasis	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
ICI	Toripalimab	Toripalimab	Toripalimab	Duvalumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Tislelizumab	Bermosubemab + tislelizumab	Sintilimab	Toripalimab	Sintilimab
Clinical manifestation	Fatigue, anorexia	Fatigue, anorexia, vomiting	Fatigue, anorexia	Fatigue, anorexia	Fatigue	Fatigue	Fatigue, anorexia	Nausea, vomiting	Nausea, vomiting, fatigue	Nausea, vomiting	Fatigue, anorexia
Onset time/month	10.1	13.4	27.0	9.1	13.2	5.6	9.6	6.0	7.9	4.3	4.4
ICI courses/ <i>n</i>	9	12	7	4	4	4	3	7	7	5	3
Pituitary magnetic resonance imaging	NA	Pituitary microadenoma		The pituitary gland exhibited decreased superior-inferior diameter with homogeneous signal		NA	NA	Pituitary microadenoma	NA	Pituitary microadenoma	The pituitary gland showed slight center superior margin elevation with heterogeneous signal
Glandular involvement	Thyroid	Thyroid		Thyroid		Thyroid	Thyroid			Thyroid, pancreas	
Hormone replacement therapy	HC 5 mg, bid; euthyrox 87.5 µg, qd	HC 10 mg, q8h	Euthyrox 25 µg, qd	PDN 10 mg qd, 5 mg qn; euthyrox 112.5 µg, qd	PA 5 mg, qd	HC 10 mg qd, 5 mg qn	PA 5 mg, qd; euthyrox 62.5 µg, qd	PA 5 mg qd, 2.5 mg qn	HC 10 mg, qd	PA 5 mg qd, 2.5 mg qn; euthyrox 25 µg, qd	HC 10 mg, tid

ICI: immune checkpoint inhibitor; NA: no obvious abnormality; HC: hydrocortisone; PA: prednisone acetate; PDN: prednisone; bid: twice daily; qd: once daily; q8h: once per 8 hours; qn: once daily night; tid: three times daily.

2.2 临床表现及垂体功能 结果 (表 1、表 2) 显示: ICI 相关垂体炎的发生时间为 ICI 治疗后 9.1(5.6, 13.2) 个月, 治疗周期为 5(4, 7) 个周期。大多数患者以乏力、纳差为首发症状。11 例患者均无烦渴、多饮、多尿等中枢性尿崩症症状。3 例 (27.27%) 出现血钠降低 ($<137\text{ mmol/L}$), 10 例 (90.91%) 出现垂体-肾上腺轴功能减退, 1 例 (9.09%) 出现垂体-甲状腺轴功能减退, 1 例 (9.09%) 出现垂体-性腺轴功能减退, 9 例

(81.82%) 出现高泌乳素血症。严重程度分级为 4 级 1 例 (9.09%), 3 级 6 例 (54.55%), 2 级 4 例 (36.36%)。共 9 例患者进行垂体 MRI 检查, 均未见垂体体积增大, 4 例 (44.44%) 未见明显异常, 3 例 (33.33%) 为垂体微腺瘤可能, 1 例 (11.11%) 垂体上下径变短, 1 例 (11.11%) 信号欠均匀。11 例患者平均随访 36.5 个月, 8 例 (72.73%) 患者存活, 垂体激素水平未恢复。

表 2 ICI 相关垂体炎患者确诊时的激素及相关指标水平
Table 2 Levels of hormones and associated indicators in patients with ICI-related hypophysitis at the time of diagnosis

Index	Case										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cortisol/(nmol•L ⁻¹)	5.90	0	497.50	9.80	0	8.50	1.60	4.00	5.00	22.00	13.70
ACTH/(pg•mL ⁻¹)	<1.00	<1.00	35.40	<1.00	1.50	2.90	1.50	1.20	3.30	9.00	2.20
FT3/(pmol•L ⁻¹)	1.29	4.05	3.02	2.27	7.93	4.21	5.53	7.88	6.51	3.61	11.49
FT4/(pmol•L ⁻¹)	3.93	6.12	11.47	11.51	9.01	11.09	20.45	15.20	13.30	11.62	31.78
TSH/(mIU•L ⁻¹)	66.36	41.91	1.75	13.40	5.07	6.63	9.72	1.67	14.30	15.19	<0.01
TGAb/(IU•mL ⁻¹)	764.80	12.40	15.70	11.40	18.20	19.20	22.30	16.60		<10.00	17.80
TPOAb/(IU•mL ⁻¹)		10.50	11.60	12.50	7.90	11.60	9.70	11.60		6.01	15.40
LH/(IU•L ⁻¹)	10.69	9.91	0.54	4.43	5.61	12.24	3.02	3.91	4.82	9.72	14.82
FSH/(IU•L ⁻¹)	28.54	5.53	4.14	5.38	6.79	19.42	12.89	21.73	10.60	5.67	26.19
PRL/(mIU•L ⁻¹)	559.77	395.76	1367.15	120.83	221.27	383.66	567.81	766.00	375.54	315.96	238.33
T/(nmol•L ⁻¹)	<0.01	11.31	0.56	2.21	14.72	12.79	20.17	14.48	20.20	13.72	26.64
E2/(pmol•L ⁻¹)	<73.00	143.00	<55.07	<55.07	234.83	97.94	117.73	102.18	131.96	206.00	148.00
P/(nmol•L ⁻¹)	<0.01	<0.01	1.14	0.22	0.20	0.24	0.04	0.03	0.05	0.12	0.28
GH/(ng•mL ⁻¹)			0.133	0.164	0.146	0.444	0.051	1.014		0.578	
IGF-1/(ng•mL ⁻¹)								130.00	123.00		
Na/(mmol•L ⁻¹)	139.10	138.70	140.30	123.40	138.60	142.00	144.90	125.00	137.90	123.20	138.70
K/(mmol•L ⁻¹)	3.62	4.17	4.47	4.53	3.77	104.40	3.61	4.17	3.98	3.31	4.03
Blood osmotic pressure/(mOsmol•kg ⁻¹)			271.70	266.40				278.80		263.00	
Urine osmotic pressure/(mOsmol•kg ⁻¹)			576.20	420.00				738.80	473.70	397.00	

ACTH: adrenocorticotrophic hormone; FT3: free triiodothyronine; FT4: free tetraiodothyronine; TSH: thyroid-stimulating hormone; TGAb: thyroglobulin antibody; TPOAb: thyroid peroxidase antibody; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; PRL: prolactin; T: testosterone; E2: estradiol; P: progesterone; GH: growth hormone; IGF-1: insulin-like growth factor-1.

2.3 其他内分泌腺体累及情况 结果 (表 1) 显示: irAEs 最常累及的内分泌腺体为甲状腺[6 例

(54.55%)] , 其中 1 例患者治疗后新出现甲状腺自身抗体阳性, 1 例合并甲状腺功能减退症和胰

腺内分泌功能损伤。后者因酮症酸中毒住院,治疗期间诊断为 PD-1 抑制剂导致的多内分泌腺自身免疫综合征;后患者乏力加重,伴头晕、纳差,诊断为 PD-1 抑制剂相关垂体功能减退,胰岛素自身抗体阴性。

3 讨论

ICI 改变了肿瘤治疗方式,为晚期癌症患者提供了开创性的治疗选择。虽然 ICI 治疗可显著延长患者生存期,但也存在 irAEs 风险。其中 ICI 相关垂体炎是严重的内分泌 irAEs 之一。ICI 相关垂体炎的发病率为 1.8%~18.3%,可能与患者年龄、性别、药物类型和剂量等因素相关^[10-12]。引起垂体炎的最常见 ICI 为 CTLA-4 抑制剂,PD-1 抑制剂相关垂体炎发生率仅为 0.4%,PD-L1 抑制剂相关垂体炎的发病率低于 0.1%^[13]。然而,本研究中无 CTLA-4 抑制剂相关垂体炎患者,可能与 CTLA-4 抑制剂在国内临床尚未普及有关。

目前 ICI 相关垂体炎尚缺乏诊断标准。Agrawal 等^[7]指出可参考以下标准:(1)有明确 ICI 使用史,且垂体炎发病在使用药物之后;(2)用药前基线垂体功能正常,用药后至少 1 种垂体激素缺乏(必须包括 TSH 或 ACTH)且垂体 MRI 异常;或用药后至少 2 种垂体激素缺乏(必须包括 TSH 或 ACTH),伴头痛和其他症状。文献^[14]报道,70% 以上 ICI 相关垂体炎患者的垂体 MRI 表现为垂体体积增大,增强后明显强化,信号不均匀,可伴有垂体柄增粗等表现。但本研究中,仅 1 例患者表现为垂体上下径变短,1 例偏右侧上缘稍隆起,信号欠均匀,3 例患者可能为垂体微腺瘤。由于 ICI 相关垂体炎的 MRI 图像改变常轻微或短暂,垂体 MRI 检查正常并不能排除 ICI 相关垂体炎。有研究^[15-16]表明,ICI 相关垂体炎影像学特征可以在其临床和生化证据出现之前改变;同时,垂体 MRI 检查能排除其他导致垂体功能障碍的病因,如垂体转移瘤、垂体卒中、垂体脓肿等。此外,垂体影像学改变仅与抗 CTLA-4 单抗的使用相关,与 PD-1、PD-L1 抑制剂无关^[17],这可能也是本研究中垂体影像学改变不明显的原因之一。

在诊断 ICI 相关垂体炎时,需排除非内分泌因素及其他内分泌因素。非内分泌因素主要包括原发疾病和治疗相关因素。原发疾病如恶性肿瘤所致的消耗或营养不良等可引起乏力等非特异性症状。治疗相关因素:(1)放疗尤其是颅脑、鼻咽部放疗,可直接损伤下丘脑-垂体轴,是继发性肾上腺功能减退的重要原因^[18]。(2)大剂量或长期使用止吐药(如甲氧氯普胺)可能通过多巴胺受体拮抗作用诱发高泌乳素血症,间接影响性腺轴功能,也可能影响肾上腺轴功能^[19]。长期使用镇痛药,特别是阿片类药物,可抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,导致继发性肾上腺功能不全^[20]。其他药物,如外源性糖皮质激素(撤药后)、某些抗精神病药等,也可能影响内分泌功能。因此,对于出现内分泌功能异常的肿瘤患者,应详细采集放疗、化疗、手术及长期用药史,评估非内分泌因素的潜在作用。同时,还需评估多种内分泌轴的交互影响。以甲状腺轴与泌乳素为例,原发性甲状腺功能减退时,促甲状腺素释放激素升高。促甲状腺素释放激素是泌乳素释放的强效刺激因子,故严重原发性甲状腺功能减退症患者常伴发高泌乳素血症。垂体病变(如大腺瘤)也可能同时影响 TSH 和泌乳素分泌。

目前,ICI 相关垂体炎的治疗包括以下几种:(1)中等剂量的糖皮质激素治疗,通常用于头痛、视力障碍患者。常在初始治疗时采用较大剂量,然后根据患者的反应逐渐减量,并在症状改善后停药。(2)激素替代疗法,适用于垂体功能不全的患者,用于维持正常的内分泌功能。(3)免疫抑制剂,如环磷酰胺或硫唑嘌呤,用于难治性或复发性患者^[21]。研究^[22]发现,采用大剂量糖皮质激素治疗与采用糖皮质激素替代治疗的患者激素恢复情况差异无统计学意义。本研究中除出现血压降低、严重低钠等严重不良反应者采用经静脉糖皮质激素治疗,后逐渐减量为替代剂量外,其他患者均使用替代剂量的糖皮质激素。目前不推荐合并生长激素缺乏的患者常规补充生长激素^[13,23]。

本研究为回顾性分析,纳入患者少,且这些患者多因非特异性症状(如乏力)或常规检查异

常（如低钠血症）就诊。因此，纳入患者中继发性肾上腺功能减退的比例可能偏高，导致研究结论在无症状人群或特定高危人群（如长期糖皮质激素治疗者）中的外推性受限。同时，本研究存在临床资料不全及单中心研究的局限性，未来需开展多中心、大样本量的分层研究。

综上所述，对于ICI相关垂体炎患者，需要个体化的多学科管理。对于该类患者，激素替代治疗有重要作用，同时须监测其垂体及靶腺激素水平变化。早期诊断和及时干预可降低ICI相关垂体炎对患者生活质量的长期影响。

伦理声明 研究方案符合《赫尔辛基宣言》，并经南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准（2020-SR-544.A1）。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 王知笑：实施研究，资料收集，数据统计，撰写论文；施云、郑旭琴：资料收集，研究指导；孙敏、杨涛：修改论文；沈敏：研究设计，撰写论文。

参考文献

- [1] KASSI E, ANGELOUSI A, ASONITIS N, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15): 6585-6594.
- [2] 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.
- [3] CHANG L S, YIALAMAS M A. Checkpoint inhibitor-associated hypophysitis[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(1): 125-127.
- [4] 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.
- [5] MIZUKOSHI T, FUKUOKA H, TAKAHASHI Y. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36(3): 101668.
- [6] 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.
- [7] AGRAWAL L, BACAL A, JAIN S, et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(2): 206-214.
- [8] 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.
- [9] U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0[S]. Bethesda: National Cancer Institute, 2017.
- [10] JACQUES J P, VALADARES L P, MOURA A C, et al. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy—a systematic review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1091185.
- [11] 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.
- [12] KOTWAL A, ROULEAU S G, DASARI S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: lessons learnt from a large cancer cohort[J]. *J Investig Med*, 2022, 70(4): 939-946.
- [13] JOSHI M N, WHITELAW B C, PALOMAR M P, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(3): 331-339.
- [14] LASOCKI A, IRAVANI A, GALLIGAN A. The imaging of immunotherapy-related hypophysitis and other pituitary lesions in oncology patients[J]. *Clin Radiol*, 2021, 76(5): 325-332.
- [15] DU PAYRAT J A, CUGNET-ANCEAU C, MAILLET D, et al. Checkpoint inhibitors-induced hypophysitis [J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(4): 490-498.
- [16] WALLACE J, KRUPA M, BRENNAN J, et al. Ipilimumab cystic hypophysitis mimicking metastatic melanoma[J]. *Radiol Case Rep*, 2018, 13(3): 740-742.
- [17] IGLESIAS P, SÁNCHEZ J C, DÍEZ J J. Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a

- systematic review[J]. *Pituitary*, 2021, 24(4): 630-643.
- [18] CHEMAITILLY W, LI Z H, HUANG S J, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5): 492-500.
- [19] DO AMARAL V C, DA SILVA P L, CARVALHO K C, et al. Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia on the prolactin and prolactin receptor expression of murine adrenal[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(12): 925-928.
- [20] FOUNTAS A, VAN UUM S, KARAVITAKI N. Opioid-induced endocrinopathies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1): 68-80.
- [21] SHEN X Y, YANG M L, XU H, et al. Immunotherapy-associated hypophysitis under anti-PD1: two case reports[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(7): 996-1004.
- [22] THEILER-SCHWETZ V, TRUMMER C, SCHMITT L, et al. High-dose glucocorticoid treatment vs. glucocorticoid replacement in immune checkpoint inhibitor associated hypophysitis (CORTICI): an open, randomised controlled trial[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2453829.
- [23] VALECHA G, PANT M, IBRAHIM U, et al. Immunotherapy-induced autoimmune hypophysitis[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(1): 217-220.
- [本文编辑] 孙梦瑶

引用本文

王知笑, 施云, 孙敏, 等. 免疫检查点抑制剂相关垂体炎的临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 529-535.
WANG Z X, SHI Y, SUN M, et al. Analysis of the clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 529-535. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250397](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250397)

•读者•作者•编者•

《中国临床医学》投稿栏目及要求

- 述评** 高屋建瓴介绍领域新进展, 并展望发展前景, 一般不超过 5 000 字, 参考文献不超过 50 条。作者不超过 2 人。
- 论著** 科学性、创新性、实用性均较高, 必须有基金资助, 省部级以上基金资助者优先考虑。5 000 字以上, 讨论和参考文献所占版面不宜超过 25%。以 5 000 字为例, 讨论不超过 1 000 字, 参考文献不超过 30 条。
- 短篇论著** 有一定科学性、创新性、实用性, 有基金资助者优先考虑。4 000 字以上, 讨论及参考文献要求同论著。
- 技术与方法** 介绍新技术及方法, 写作要求同论著。
- 综述** 全面系统介绍学科领域进展, 结合自身工作提出新观点, 为未来研究提供参考, 一般不超过 8 000 字, 参考文献不超过 200 条。作者不超过 3 人。
- 临床病例分析** 详细介绍典型病例诊治过程, 结合文献系统回顾疾病发病机制、诊疗重点、研究亮点, 一般不超过 3 000 字, 参考文献不超过 30 条。作者必须与该病例诊疗相关, 一般不超过 6 人。
- 指南与共识** 联合多个中心制定的具有权威性和实用性的指南或共识。

请勿一稿多投, 涉及人或动物的研究符合相关伦理要求并获得相应批件。伦理声明、利益冲突及作者贡献著于正文末。多引用近 5 年尤其是近 3 年文献, 同义文献不宜重复引用。常识性或课本内容不引用或不作为文献。中文文献中英文展示(原文无英文时可自行翻译)。作者一般不设共同第一。