Modern Practical Medicine, July 2025, Vol.37, No.7

·病例报告·

PD-1 抑制剂诱发肾上腺皮质功能不全及术后认知功能障碍 1 例报告

葛汾峰，周燕丰

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.027
【中图分类号】 R586 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0756-03

肿瘤患者术前予新辅助治疗可缩小肿瘤体积，提高手术切除率，并杀灭潜在的微小转移灶，从而提升患者生存率。程序性细胞死亡受体 1（programmed death-1，PD-1）抑制剂作为新型免疫治疗药物，可通过激活人体免疫系统对抗肿瘤，有望在传统治疗反应不佳的肿瘤患者中取得更好疗效。PD-1 抑制剂在免疫治疗过程中，可能引发免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAE）。本文拟分析 1 例 PD-1 抑制剂诱发的肾上腺皮质功能不全及术后认知功能障碍（post operative cognitive dysfunction，POCD）患者的临床资料，现报道如下。

1 病例

患者男，72 岁，身高 170 cm，体质量 57 kg，因“吞咽困难 1 个月”在当地医院确诊为胃贲门腺癌，随后转至浙江大学医学院附属第一医院行新辅助化疗，方案为信迪利单抗注射液静脉输注，200 mg/次，3 周/次；注射用奥沙利铂，220 mg/次，d1；口服替吉奥胶囊，60 mg/次，2 次/d。2022 年 5 月 31 日，患者在本院完成术前检查，确诊为胃癌（新辅助化疗后），于 2022 年 6 月 2 日行腹腔镜辅助胃癌根治术。

患者入手术室后，常规心电监护示心率（HR）98 次/min，血氧饱和度（SpO_2）98%，无创血压（NIBP）119/83 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）。局部麻醉下超声引导左桡动脉穿刺置管，有创动脉血压（ABP）137/80 mmHg。动脉血气分析示 pH 7.3，动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）34.4 mmHg，动脉血氧分压（PaO_2）76.1 mmHg，血钾（K^+）3.8 mmol/L，血钠（Na^+）129 mmol/L。麻醉诱导采用芬太尼 0.3 mg、依托咪酯 20 mg 及罗库溴铵 50 mg 静脉注射，气管插管顺利，呼吸机参数设置为吸入氧浓度（FiO_2）60%，潮气量（VT）6 ml/kg，呼吸频率（RR）12 ～ 16 次/min。麻醉维持采用瑞芬太尼 0.15 μg·kg^{-1}·min^{-1}、丙泊酚 50 ～ 100 μg·kg^{-1}·min^{-1}，每小时予顺式阿曲库铵 3 ～ 4 mg，维持脑电双频指数（bispectral index，BIS）值 40 ～ 60。

术中患者体位调整到头高脚低位，手术开始 30 min 后出现血压下降，积极补液并泵注去氧肾上腺素 5 ～ 15 μg/min，维持 ABP（100 ～ 140）/（60 ～ 90）mmHg，HR 80 ～ 90 次/min，SpO_2 100%。术中呼气末二氧化碳分压（end-tidal carbon dioxide，$ETCO_2$）持续升高至 45 mmHg，查体发现胸前区皮下气肿。动脉血气分析示 pH 7.1，$PaCO_2$ 65.7 mmHg，PaO_2 203 mmHg，碱剩余（BE）−6.0。予降低气腹压至 10 mmHg，调整呼吸机参数，静脉滴注 5%碳酸氢钠 125 ml。

手术开始 150 min 后，停用去氧肾上腺素，改为去甲肾上腺素 8 ～ 20 μg/min 持续泵注，维持 ABP（100 ～ 160）/（60 ～ 85） mmHg，HR 80 ～ 95 次/min，SpO_2 100%，同时补充羟乙基淀粉液 500 ml，晶体液 1500 ml。手术 4 h 后，动脉血气分析示 pH 7.2，$PaCO_2$ 53.0 mmHg，PaO_2 227 mmHg，BE −1.1，血钾 5.9 mmol/L，予葡萄糖酸钙 1 g、50%葡萄糖 40 ml 及胰岛素 4 U 降钾。30 min 后复测动脉血气分析示 pH 7.3，$PaCO_2$ 38.4 mmHg，PaO_2 230 mmHg，血钾 3.8 mmol/L，血钠 135 mmol/L。手术结束前 45 min，去甲肾上腺素逐渐减量至停用。手术历时 385 min，总出血量 200 ml，尿量 750 ml，总输液量 4 325 ml（乳酸林格氏液 3 500 ml，5%碳酸氢钠 125 ml，羟乙基淀粉 500 ml，20%清蛋白 200 ml）；阿

作者单位： 310003 杭州，浙江大学医学院附属第一医院（葛汾峰、周燕丰）；宁波市鄞州区第二医院（葛汾峰）
通信作者： 周燕丰，Email：zhouyf11@zju.edu.cn

片类药物用量包括瑞芬太尼4.1 mg，芬太尼0.45 mg；肌松药物使用罗库溴铵50 mg，顺式阿曲库铵18 mg。

术后40min患者恢复自主呼吸，使用新斯的明2mg、阿托品0.5 mg进行肌松拮抗，观察50 min后仍无自主动作及清醒意识，送至麻醉恢复室（PACU）继续观察。患者入PACU后双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，40 min后仍无苏醒迹象，予静注纳洛酮0.04 mg，继续等待30 min，患者出现不自主动作，但无法配合指令动作，Ricker镇静-躁动评分5级，予右美托咪定20 μg静脉滴注。患者入PACU后152 min意识清醒，可平静自主呼吸，遂拔除气管插管并观察45 min后送回普通病房。出PACU前最后一次动脉血气分析示pH 7.4，PaO_2 67.4 mmHg，$PaCO_2$ 39.0 mmHg，BE −0.1，血钾4.0 mmol/L，血钠134 mmol/L。

术后第1天，患者出现烦躁不安、神志欠清，有拔除引流管倾向，神经内科会诊考虑术后谵妄，头颅影像学检查排除颅内异常后，予口服奥氮平（5 mg/次，1次/睡前服用，服用1周），后改为口服地西泮（2.5 mg/次，1次/睡前服用，服用1周），患者谵妄有所缓解，但偶有轻微躁动、夜间意识欠清、乱语、无意识手部摸索、定向检查不能配合、睡眠-觉醒周期紊乱等表现。术后第13天夜间，患者无明显诱因出现谵妄加重、情绪失控，鼻饲奥氮平2.5 mg及肌注氟哌啶醇5 mg后神志转清，谵妄有所改善，但病情仍反复。

术后第17天，患者出现寒战、高热、呼吸急促及呼之不应，面罩吸氧氧合指数（PaO_2/FiO_2）无法维持，动脉血气分析示$PaCO_2$ 33.3 mmHg、PaO_2 54.9 mmHg，急查肺部CT示两肺炎症，诊断为重症肺炎，呼吸衰竭，紧急收入ICU并行气管插管机械通气，辅以持续镇静、血管活性药维持血压、抗生素抗感染、甲泼尼龙40 mg抗炎、补液、纤维支气管镜辅助吸痰等治疗。患者在ICU期间，机械通气状态PaO_2/FiO_2持续低于200，急性呼吸窘迫综合征诊断明确，每日使用俯卧位通气改善肺功能，但多次复查肺部CT未见明显好转，甚至肺炎有进展倾向，纤维支气管镜可持续吸引出大量黄脓痰。检查8 AM皮质醇值1.42 μg/dl（正常值5.0 ～ 25.0 μg/dl），且术后2周内血清钠水平持续低于正常值，多学科会诊考虑患者存在吸入性肺炎合并免疫性肺炎，并存在肾上腺皮质功能不全，遂将甲泼尼龙单日剂量提升至80 ～ 160 mg，并联合三线抗生素，抗真菌、抗病毒药物治疗。患者于术后第32天神志转清，PaO_2/FiO_2较前改善，逐渐过渡为气切套管联合面罩通气，气切状态下偶有轻微躁动，按需使用奥氮平（5 mg/次，1次/睡前服用）症状可明显好转。患者精神状态、肺部炎症均较前显著改善，甲泼尼龙逐渐减量至每日口服20 mg，术后第57天转出ICU回普通病房，术后第65天脱离吸氧，可气切套管状态下自主呼吸，最终于术后第85天顺利出院。出院时每日口服甲泼尼龙片4 mg，每晚口服奥氮平5 mg。

本研究获得浙江大学医学院附属第一医院伦理审查委员会批准（批件号：浙大一院伦审2025研第0147号-快），免除/豁免知情同意。

2 讨论

胃癌缺乏特异性症状，往往发现较晚，且易转移，治疗手段有限[1]。近年来，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）的广泛应用为晚期胃癌患者带来了新的希望，PD-1或PD-L1抑制剂单克隆抗体显著改善了患者的预后[2-3]。PD-1抑制剂通过阻断PD-1与其配体PD-L1/L2的结合，增强T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，但同时可能过度激活非特异性免疫系统，导致irAEs[4]。irAEs可发生于PD-1抑制剂治疗的任何阶段，大部分为轻微且可逆的[5]，但肺、脑等部位的irAEs通常较为严重，甚至致命。手术患者的PD-1/PD-L1通路被干扰后可能加重感染风险，影响术后恢复[6]。

本例患者术前检查提示不明原因低钠血症，围术期出现高钾血症和低血压，结合既往循证医学证据[7]，不排除肾上腺功能减退的可能。进一步结合患者信迪利单抗用药史及术后8 AM皮质醇值1.42 μg/dl，且术后2周内血清钠水平持续低于正常值，高度怀疑肾上腺皮质功能减退症（adrenalcortical insufficiency，AI），需考虑术前即存在ICIs治疗相关的AI。目前报道的ICIs所致AI较为罕见，发生率为0.8% ～ 2%[8]，临床症状无特异性，早期诊断困难，若不及时处理，可能进展为肾上腺危象。因此，当患者高度怀疑ICIs相关AI时，应尽早开始糖皮质激素治疗，以避免垂体危象或肾上腺危象的发生。此外，AI与多种神经精神表现相关，包括精神病、抑郁、躁狂和

焦虑[9]。本例患者 POCD 持续存在，不能排除 AI 继发的临床表现，尽管其发生率较低。目前 POCD 发生机制尚不完全清楚，可能与高龄、手术应激、麻醉药物、炎症反应及个体生理和心理因素等多种因素有关。此外，术前 PD-1 抑制剂的应用可能破坏血脑屏障的完整性，手术和麻醉继发的全身性炎症反应导致外周循环中大量炎症因子通过血脑屏障入侵中枢神经系统，激活神经炎症反应，损害认知功能[10]。围术期长时间低钠血症可能导致颅内渗透压失衡，引起颅脑水肿，进一步影响认知功能恢复。

免疫检查点抑制剂相关肺炎（checkpoint inhibitor-associated pneumonitis，CIP）属于罕见 irAE，发病率不超过 5%[11-12]。CIP 早期表现隐匿，严重者可出现进行性呼吸困难及呼吸衰竭[13]，危及生命。目前 CIP 尚无明确诊断标准，需综合患者临床表现及既往治疗方案，并排除其他肺部疾患后考虑[14]。高龄、吸烟、男性、肺鳞癌及合并肺部原有疾病等因素可增加 CIP 的发生率[15]。糖皮质激素仍是 irAEs 的一线治疗药物[16-17]，有效率高达 91.1%[18]。若糖皮质激素治疗 2 d 后症状无明显缓解，需联合应用免疫抑制剂如肿瘤坏死因子-α抑制剂、IL-6 抑制剂及尼达尼布[15]。本例患者术后继发严重 irAE 可能与未能早期发现并及时进行激素干预有关。

综上所述，ICIs 作为肿瘤治疗的新兴手段，显著改善了患者的预后，但 irAEs 的临床问题不容忽视。合并 irAE 患者的围术期管理需要多学科协作，早期识别有助于及时采取有效治疗方案，改善患者预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] JIANG H P, ZHENG Y L, QIAN J, et al. Safety and efficacy of sintilimab combined with oxaliplatin/capecitabine as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma in a phase Ib clinical trial[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 760.

[3] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.

[4] COUSIN S, ITALIANO A. Molecular pathways: Immune checkpoint antibodies and their toxicities[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(18): 4550-4555.

[5] EIGENTLER T K, HASSEL J C, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 7-18.

[6] GHOSH C, LUONG G, SUN Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway[J]. J Cancer, 2021, 12(9): 2735-2746.

[7] BORNSTEIN S R, ALLOLIO B, ARLT W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (2): 364-389.

[8] DE FILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Horm Metab Res, 2019, 51(3): 145-156.

[9] SPIEGEL D R, NELSON A B, LIEB D C, et al. A case of psychosis in a patient with secondary adrenal insufficiency: A possible etiological role of a hypocortisolemic-induced increase in proinflammatory cytokines[J]. Innov Clin Neurosci, 2017, 14(9/10): 4-10.

[10] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.

[11] ZHANG L, MAI W Q, JIANG W Y, et al. Sintilimab: A promising anti-tumor PD-1 antibody[J]. Front Oncol, 2020, 10: 594558.

[12] ZHENG J, HUANG B, XIAO L, et al. Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in esophageal or gastroesophageal junction cancer: A network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Oncol, 2022, 12: 821626.

[13] LONG K, SURESH K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy[J]. Respirology, 2020, 25(Suppl 2): 72-79.

[14] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(11):820-825.

[15] 付郡亭,张艺,陶会会,等.免疫检查点抑制剂相关肺炎的研究进展[J].临床肺科杂志,2024,29(11):1762-1766.

[16] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36): 4073-4126.

[17] VADDEPALLY R, DODDAMANI R, SODAVARAPU S, et al. Review of immune-related adverse events (irAEs) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)-their incidence, management, multiorgan irAEs, and rechallenge[J]. Biomedicines, 2022, 10(4): 790.

[18] KARAYAMA M, INUI N, INOUE Y, et al. Six-week oral prednisolone therapy for immune-related pneumonitis: A single-arm phase II study[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(7): e007056.

收稿日期：2025-02-12

（本文编辑：钟美春）