

自体细胞免疫治疗致 HT 患者甲状腺功能异常波动 1 例

One case of abnormal thyroid function fluctuations in HT patients caused by autologous cell immunotherapy

刘青 张世昌 梁琪 王静 周义文

作者单位

南方医科大学深圳医院检验科, 深圳 518000

通信作者

周义文, Email: yiwenzhou21@aliyun.com

基金项目

深圳市科技研发资金 (JCYJ20210324142808022)

DOI

10.3760/cma.j.cmcr20250905-04158

引用格式

刘青, 张世昌, 梁琪, 等. 自体细胞免疫治疗致 HT 患者甲状腺功能异常波动 1 例[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2025 (2025-11-10). http://journal.yiigle.com/LinkIn.do?linkin_type=cma&DOI=10.3760/cma.j.cmcr20250905-04158.

Contributors

Liu Qing, Zhang Shichang, Liang Qi, Wang Jing, Zhou Yiwen

Department of Laboratory, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, China

Correspondence to

Zhou Yiwen, Email: zhoujing20180618@163.com

收稿日期 2025-09-05 本文编辑 田启航

摘要

病史摘要 患者，女性，51 岁，自述体检 B 超检查提示甲状腺结节，现复查。否认糖尿病、高血压、冠心病史，有肺癌手术史。2022 年 12 月行肺癌手术。

症状体征 无临床症状，体格检查甲状腺结节。

诊断方法 患者由甲状腺毒到甲减期间，未服用任何药物，未有任何感染症状；但期间输入自体自然杀伤（natural killer, NK）和细胞因子诱导的杀伤（cytokine-induced killer, CIK）细胞。

治疗方法 左甲状腺素钠片（2024-01-17 开始 50 μg/d，02-19 调至 75 μg/d）。

临床转归 服药 3 个月后甲功恢复正常，回输异体可变自然杀伤 T 细胞（variable natural killer T cells, vNKT）1 个月复查甲状腺功能正常且甲状腺球蛋白抗体（antibody to thyroglobulin, A-TG）和抗甲状腺过氧化物酶抗体（antibody to thyroid peroxidase, A-TPO）结果较之前有下降。每月回输一次，第 3 次后，A-TG 和 A-TPO 结果进一步下降。

推荐阅读人群 检验科；甲乳外科；内分泌科；肿瘤科

关键词 桥本甲状腺炎；细胞免疫疗法；甲状腺功能障碍；CIK 细胞；NK 细胞；异体 vNKT 细胞

桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis, HT）：属于一种慢性自身免疫性疾病。通常表现为特异性甲状腺自身抗体（A-TG 和 A-TPO）的存在，同时甲状腺内会有淋巴细胞浸润^[1]。免疫细胞在恶性肿瘤治疗方面发挥巨大潜力，过继免疫作为细胞治疗的有效手段已成为近年来肿瘤治疗的重要研究方向。其中 NK 细胞和 CIK 细胞是目前最常用的细胞免疫治疗方法。我们报道 1 例自体细胞免疫治疗致 HT 患者甲状腺不良反应的病例，旨在提醒医生的关注，以便及早预防和干预。

临床资料

一、一般资料

患者，女性，51 岁。主诉：体检发现甲状腺结节复诊。现病史：我院门诊行 B 超检查提示甲状腺结节，现复查。既往史：否认糖尿病、高血压病、冠心病史；有肺癌手术史。初步诊断：1.（右）甲状腺结节（IVa），依据甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南（第

二版) (上) [2]; 2. 左下肺浸润性黏液腺癌 (cT1bN0M0, IA2 期) (依据肺癌第 9 版 TNM 分期解读[3]) 术后; 3. 桥本甲状腺炎; 4. 甲状腺功能亢进症。

二、检查

2023-12-11 检测甲功八项, 促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 0.05 $\mu\text{IU/ml}$ ↓、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 4.44 pg/ml ↑、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 1.96 ng/dL ↑、A-TPO 210.0 IU/ml ↑、A-TG>4000.0 IU/ml ↑、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3)、甲状腺素 (thyroxine, T4)、促甲状腺受体抗体 (anti-thyrotropin receptor antibody, A-TSHR) 正常; 血常规大致正常。甲状腺超声检查: 甲状腺弥漫性病变, 请结合甲功; 甲状腺右侧叶中部实性结节, TI-RADS 分级: IVa 类; 甲状腺双侧叶实性及混合性结节 (右侧多发), TI-RADS 分级: III 类; 甲状腺周围未见明显异常肿大淋巴结 (图 1)。医生处理意见: 禁止含碘食物, 一月后复诊甲功。2024-01-15, 复诊检测甲功八项, TSH>100.0 $\mu\text{IU/ml}$ ↑, FT3 0.92 pg/ml ↓、FT4 0.18 ng/dL ↓、T3 0.28 ng/ml ↓、T4 1.74 $\mu\text{g/dL}$ ↓、A-TPO 271.0 IU/ml ↑、A-TG>4000.0 IU/ml ↑、A-TSHR 正常。甲功八项使用的检测系统是罗氏 E801, 实验中所用的所有试剂、校准品和反应缓冲液均由仪器原制造商提供。质控品厂家为伯乐 (T3、T4、FT3、FT4、TSH) 和罗氏 (A-TPO、A-TG、A-TSHR)。

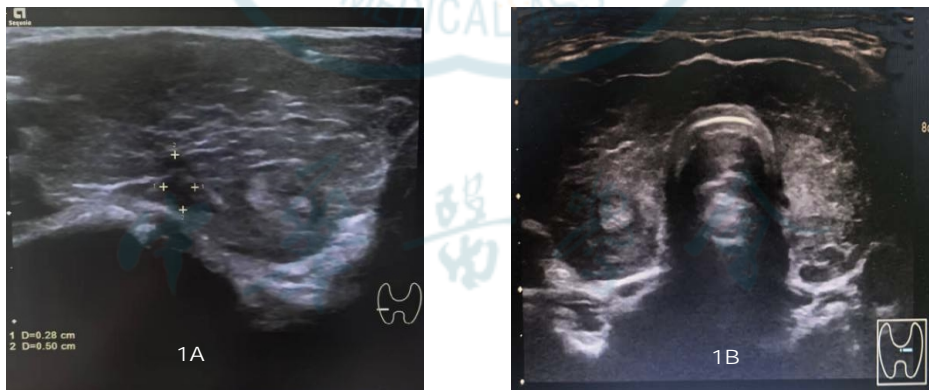


图 1 甲状腺超声检查 A: 右侧叶中部可见一个低回声结节, 大小约 2.6 mm×2.8 mm×5.0 mm, 纵横比>1; B: 腺体内实质回声弥漫性减低、增粗, 分布不均

三、诊断与鉴别诊断

诊断: 自体细胞免疫治疗引起的甲状腺炎。桥本甲状腺炎 (甲状腺功能在发病之初多为正常, 少数由于甲状腺组织被免疫炎症反应破坏, 导致储存的甲状腺激素释放入血, 引起短

暂的甲亢即甲状腺毒症，后期因腺体被慢性免疫炎症持续破坏而出现甲减表现）。

鉴别诊断：甲亢治疗，患者未使用治疗甲亢的药物。毒性弥漫性甲状腺肿（Graves'disease）甲亢，患者无甲亢病史且 A-TSHR 结果阴性。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）和酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）致甲功异常，患者手术后未化疗、放疗和免疫等治疗。

四、治疗

暂停自体细胞免疫治疗，予左甲状腺素钠片（2024-01-17 开始 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，02-19 调至 75 $\mu\text{g}/\text{d}$ ）。

五、治疗结果、随访及转归

服药 1 个月后 TSH 降到 23.95，T3、T4、FT3、FT4 恢复正常；3 个月后甲功恢复正常。

随访患者换了一位治疗医生，该医生建议回输异体 vNKT 细胞，2024-05-16 开始回输异体 vNKT 细胞，06-16 复查甲状腺功能正常且 A-TG 和 A-TPO 结果较之前有下降。每个月回输一次，回输第 2 次后，肝肾功正常，肿瘤标志物有一定下降，影像正常。回输第 3 次后即 08-05 复查甲功，A-TG 和 A-TPO 结果进一步下降。甲功指标详细变化见图 2。A-TG 和 A-TPO 的滴度水平变化如图 3。

中華醫學會

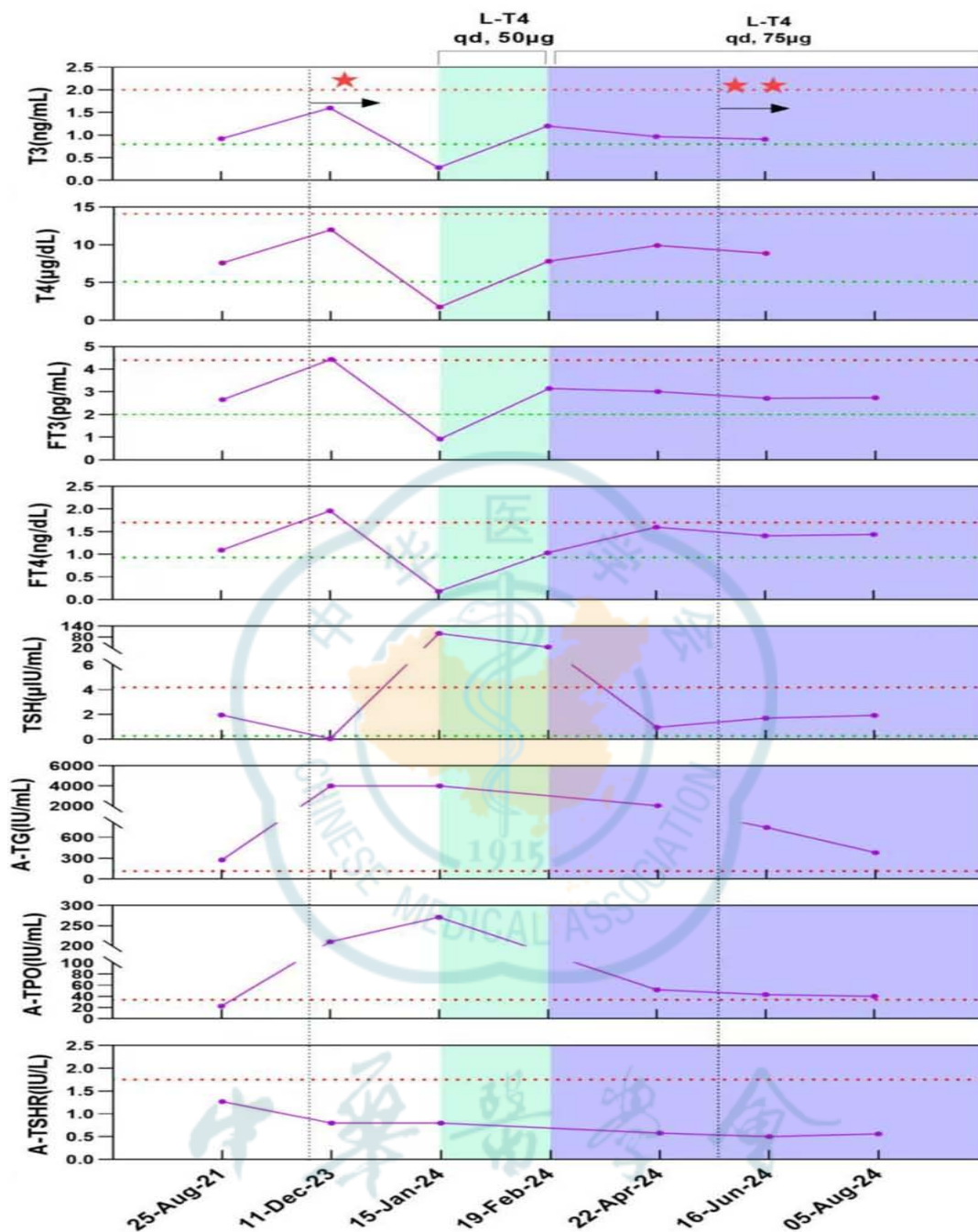


图2 细胞免疫治疗前后血清 TH 水平变化 红色虚线表示参考范围的上限。绿色虚线表示参考范围的下限。红色★代表自体细胞免疫治疗的开始，红色★★代表异体细胞免疫治疗的开始

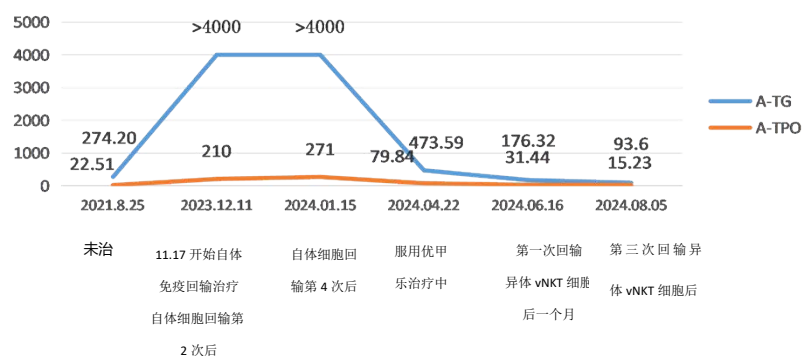


图3 横坐标代表检查的不同时间,纵坐标代表结果(单位 IU/ml)

讨 论

短时间内甲状腺功能变化大的情况常见:1.甲状腺炎的不同阶段;2.甲亢治疗。甲状腺毒病因有:1.甲状腺组织合成过多型,如常见的 Graves 病;2.甲状腺组织破坏引起溢出型,如各种甲状腺炎(桥本甲状腺炎,亚急性甲状腺炎等)。该患者未使用治疗甲亢的药物,无甲亢病史且 A-TSHR 结果阴性,可排除 Graves 病,甲状腺毒只是表象甲状腺炎的可能性大。有报道 ICI 和 TKIs 在治疗实体恶性肿瘤方面都存在一个常见的不良反应——甲状腺功能障碍^[4-7]。但该患者手术后未化疗、放疗和免疫等治疗,直到 2024 年 11 月开始自体细胞免疫治疗:分别在 11-17 输入自体 CIK 细胞、12-01 输入自体 NK 细胞、12-15 输入自体 CIK 细胞、12-29 输入自体 NK 细胞。在自体细胞免疫治疗期间发生了甲功的异常变化,该患者因为细胞免疫治疗导致桥本甲状腺炎病情变化。

肿瘤免疫治疗是指通过调控机体自身的免疫系统,增强对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,从而达到控制甚至特异性清除肿瘤细胞的目的。ICI 是常用的肿瘤免疫治疗药物。随着肿瘤免疫治疗近几年的发展,有部分肿瘤患者选择了细胞免疫治疗,其中 NK 细胞 CIK 细胞是目前最常用的细胞免疫治疗方法。查阅文献《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)》中提到,内分泌不良反应是最为常见的 ICI 不良反应之一,主要涉及甲状腺、垂体、肾上腺、胰腺等内分泌腺体。常见的免疫检查点包括程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte associated protein-4, CTLA-4)^[8]。PD-1/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂致甲状腺功能异常的案例已有文献报道^[9],但细胞免疫治疗导致甲状腺功能异常未见报道。

发表在《Ann Oncol》杂志《Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer》的文章对接受帕博利珠单抗(PD-1 抑制剂)治疗的 51 例非小细胞肺癌患者进行甲功的随访发现:51 例分析对象,3 例甲减;48 例非甲减中无甲状腺功能障碍 38 例(79%)(有 2 例伴随有短暂的甲亢),10 例有需要治疗的甲状腺功能障碍(21%)(有 6 例伴随有短暂的甲亢)。一过性甲亢发生在开始使用帕博利珠单抗后不久,中位发病时间为 32 d(21~59 d)^[10]。本病例一过性甲

亢发生在使用细胞免疫后 24 d，且变化和该随访的结果相似，那么细胞免疫治疗会不会像 ICIs 那样引起内分泌不良反应呢？

ICIs：通过阻断免疫抑制性分子信号通路，恢复效应 T 细胞对肿瘤细胞的特异性杀伤能力，从而发挥抗肿瘤作用。此外，研究表明，部分 ICIs（如抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体）亦可增强 NK 细胞的抗肿瘤功能，通过阻断其抑制性受体信号，逆转 NK 细胞在肿瘤微环境中的免疫耗竭状态，进而抑制肿瘤细胞的免疫逃逸^[11]。**CIK 细胞：**一类新型免疫活性细胞，可通过体外扩增外周血单核细胞并添加Ⅱ型干扰素 γ 、OKT3 和白细胞介素-2 进行诱导培养而获得。成熟 CIK 细胞的一致亚群主要表现为 CD3⁺和 CD56⁺的表型特征。由于同时表达 CD3⁺和 CD56⁺两种膜表面分子，CIK 细胞亦被称为 NK 细胞样 T 淋巴细胞，兼具 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞非主要组织相容性限制性杀伤肿瘤的优点^[12]。**NK 细胞：**作为机体天然免疫的重要细胞，在机体抗肿瘤、抗病毒感染、免疫调节中发挥着重要作用，通过多种机制参与抗肿瘤免疫反应。细胞免疫和 ICIs 的原理相似。

研究表明，PD-1 抑制剂所致甲状腺损伤可能与患者的基础甲状腺疾病状态、调节性 T 细胞功能、自身抗体水平以及单核细胞免疫表型变化等因素相关。甲状腺不良反应的发生率可能与 NK 细胞、单核细胞和 T 细胞的数量及功能呈正相关。正常甲状腺组织可通过表达 PD-L1 和 PD-L2，识别并结合 T 淋巴细胞表面的 PD-1 分子，从而抑制过度免疫活化，维持免疫耐受，避免自身免疫攻击。使用 PD-1 抑制剂后，PD-1/PD-L1 信号通路被阻断，导致患者外周血中 T 细胞和 NK 细胞数量增加、活性增强，引发过度免疫应答，反噬性地激活局部免疫反应，最终诱导甲状腺自身免疫性损伤^[13]。

同样输入自体 CIK 细胞和 NK 细胞，也可产生过强的免疫反应，从而诱导甲状腺自身免疫损伤。

我们继续回访追踪患者后面换了一位治疗医生，该医生建议回输异体 vNKT 细胞。患者回输异体 vNKT 的过程中甲功监测都正常，A-TG 和 A-TPO 的滴度有下降趋势。回输第 7 次后复查甲功正常，A-TPO 降到正常和 A-TG 进一步下降。自体 CIK/NK 细胞治疗可触发 HT 患者甲状腺功能急剧恶化，异体 vNKT 细胞治疗可能通过免疫调节降低甲状腺自身抗体，减少不良反应。该结论还需进一步研究证实。

近年采用过继免疫作为有效的细胞治疗方法已成为癌症治疗研究的重要方向，细胞免疫治疗可以取得良好的治疗效果，但也会带来各种副作用。在本病例报告中，细胞免疫治疗导致了甲状腺损伤，也可能损害了垂体、胰腺、肾上腺和胰岛功能。因此，临床医生应

警惕这些腺体受损的迹象。对于有上述基础疾病的患者，在治疗过程中需要加强监测，以避免延误临床诊断和治疗，从而影响患者的生活质量甚至危及生命。检验人员在审核结果时也应进行更多的分析，对于异常以及短时间内变化大的结果一定要深入思考其背后的原因，并及时与临床沟通，通知临床医生。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tywanek E, Michalak A, Świrski J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4703.
- [2] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)(上)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(3): 181-226.
- [3] 张波, 方文涛, 钟华. 肺癌第9版TNM分期解读[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 206-210.
- [4] Tsai K, Ma H, Liang TZ, et al. The Combined Effect of Immune Checkpoint Inhibitors and Tyrosine Kinase Inhibitors on Thyroid Function[J]. *Thyroid*, 2024, 34(2): 158-166.
- [5] Lima Ferreira J, Costa C, Marques B, et al. Improved survival in patients with thyroid function test abnormalities secondary to immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(2): 299-309.
- [6] Patel NS, Oury A, Daniels GA, et al. Incidence of Thyroid Function Test Abnormalities in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment[J]. *Oncologist*, 2018, 23(10): 1236-1241.
- [7] 郑飞浪, 张琳, 王怡然, 等. 信迪利单抗致甲状腺功能异常临床病例分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2024, 26(1): 44-49.
- [8] 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.
- [9] Jabkowski J, Loidl A, Auinger B, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis Shows PD-L1 Expressing Histiocytes and Infiltrating T Cells in Thyroid Tissue - A Case Report[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 606056.
- [10] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 583-589.
- [11] 曹腾宇, 孙莉萍, 于洋. NK细胞免疫治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *临床输血与检验*, 2024, 26(2): 267-273.

-
- [12] 尹萍, 莫荣莲, 白媛媛, 等.中医药协同 CIK 细胞治疗肾细胞癌研究进展[J].黑龙江医学, 2024, 48 (9): 1146-1149.
- [13] 温晓莉, 张晴, 唐翎.PD-1 抑制剂致甲状腺功能减退 2 例[J].中南药学, 2023, 21 (9): 2534-2536.



中華醫學會