以上消化道出血为首发症状的舒尼替尼致甲状腺功能减退危象案例报道

赵丽莎，龙 辉*
（武汉科技大学附属天佑医院消化内科，湖北武汉 430064）

摘要：舒尼替尼是一种具有口服活性的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其广泛应用于多种晚期肿瘤的临床治疗。然而，其不良反应较为显著，因此在用药过程中需予以高度重视。甲状腺功能减退危象是一种较为罕见的危急重症，通过早期诊断和及时替代治疗，可显著降低其病死率。本病例患者因上消化道出血并伴不明原因昏迷就诊，临床药师查阅相关文献及说明书，确诊为舒尼替尼引发的甲状腺功能减退危象，此药物不良反应在临床上尚无相关报道。探讨酪氨酸激酶抑制剂使用中的药学监测过程，并对相关文献进行系统复习，旨在为临床医生及药师提供参考和借鉴。

关键词：上消化道出血；舒尼替尼；甲状腺功能减退危象；意识障碍；药物不良反应
中图分类号：R979.1 ＋ 9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)10-1043-004
引用：赵丽莎, 龙辉. 以上消化道出血为首发症状的舒尼替尼致甲状腺功能减退危象案例报道[J]. 世界临床药物, 2025, 46(10): 1043-1046. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.009

Case report of sunitinib-induced hypothyroid crisis with upper gastrointestinal bleeding as the initial symptom

ZHAO Lisha[1], LONG Hui[2]*
(*Department of Gastroenterology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, Hubei Province, China*)

Key words: upper gastrointestinal bleeding; sunitinib; hypothyroidism crisis; disturbance of consciousness; adverse drug reactions

酪氨酸激酶在肿瘤生长、病理性血管形成及肿瘤转移过程中发挥重要作用。舒尼替尼是一种具有口服活性的多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），能同时抑制血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子 1 ～ 3 及 FMS- 样酪氨酸激酶（FMS-like tyrosine kinase，FLT）-3 等多种受体，从而有效抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖及转移[1—2]。自 2008 年起，国内将 TKI 用于晚期肾细胞癌的治疗，可显著延长患者的疾病无进展生存期和总生存期[3]。目前，国内外研究[4—5]表明，舒尼替尼等小分子 TKI 已成为治疗转移性肾癌的一线靶向药物。然而，TKI 类药物使用过程中可能出现高血压、头痛、腹泻、呼吸困难、出血以及手足综合征等不良反应[6]，甚至有高氨血症、颌骨骨坏死以及抑郁症等罕见并发症的报道[7—9]。但目前尚未见其可引发甲状腺功能减退危象的临床报道。现报道 1 例以上消化道出血为首发症状的舒尼替尼致甲状腺功能减退危象患者的治疗过程，深入探讨 TKI 使用中的药学监测过程，并对相关文献进行系统复习，以期为临床实践提供参考。

1 病例资料

患者，男，73 岁，因“突发呕血、意识不清 1 天”收治入院。患者于 10 年前患左肾透明细胞癌行左

收稿日期：2025-03-25
作者简介：赵丽莎，副主任医师，研究方向：消化道肿瘤的防治。
通信作者：龙辉，主任医师，研究方向：消化道肿瘤的防治。

肾切除术史，6 年前右腰部肾癌皮下转移灶手术史，术后均未予以相关抗肿瘤治疗，定期复查。2 年前因左侧胫骨骨折发现肾癌骨转移、行左胫骨骨折手术，同时伴肺转移，故口服舒尼替尼治疗至今，具体用药量不详。1 天前，患者无明显诱因下突然出现间断呕血，每次约 10 ～ 20 mL，为鲜红色血，夹杂少量胃内容物，共约 100 mL，逐渐出现意识不清，呼之不应。

患者有慢性肾功能不全、高血压病史 1 年，间断出现多浆膜腔积液、高尿酸血症，长期口服呋塞米片、螺内酯片、沙库巴曲缬沙坦片治疗，有输血史。否认其他慢性疾病病史及用药史，无相关家族性疾病史，否认食物、药物过敏史。

入院查体：体温：35.8 ℃，脉搏：60 次 / 分，呼吸：20 次 / 分，血压：160/102 mmHg，平车推入病房，昏迷，被动体位，查体不合作，全身重度凹陷性水肿，低垂部位显著，全身多处可见瘀点瘀斑，球结膜水肿，颈强约四横指，左腰部及右侧腰部见陈旧性手术疤痕，四肢肌张力增高。实验室检查：中性粒细胞 92.00%，红细胞 2.42×10^{12}/L，血红蛋白 98.00 g/L，血小板总数 53×10^{9}/L，纤维蛋白原 1.5 g/L，D- 二聚体 5.60 μg/mL，天门冬氨酸氨基转移酶 232.1 U/L，总蛋白 46.4 g/L，白蛋白 26.2 g/L，尿素 10.6 mmol/L，肌酐 170.6 μmol/L，肾小球滤过率 33.57 mL/min/1.73m^2，肌红蛋白＞ 1 200.0 ng/mL，B 型钠尿肽前体 496 ng/L，高敏心肌肌钙蛋白 I 0.057 0 ng/mL，降钙素原 0.420 ng/mL，氧分压 74.845 mmHg，氧合指数 258.09 mmHg，乳酸 2.6 mmol/L。急诊头颅 MR 平扫＋增强示：脑内散在腔隙性脑梗塞，部分病灶软化伴胶质增生；脑白质病；脑萎缩；胸、腹部 CT 示：右侧胸腔积液，腹盆腔积液；腹膜、肠系膜水肿；部分肠管管壁水肿；胸背部、腹周及臀部广泛软组织水肿；左肾切除术后。入院诊断：上消化道出血；昏迷原因待查：失血性休克？急性脑血管病？低蛋白性脑水肿？电解质紊乱；左肾透明细胞癌并皮下、骨转移（Ⅳ期）手术及靶向药物治疗；肾功能不全；高血压病 3 级（极高危）。

2 诊治经过

入院后立即输注血浆，行胃管引流，并予以止血、抑酸、护胃以及利尿等对症治疗，严密观察患者生命体征、出血量及意识状态。

第一日胃管引流见少量暗红色血液，共约 50 mL。第二日患者胃管引流清亮胃液，未见消化道活动性出血征象，生命体征平稳。为明确消化道出血病因及是否已停止出血，行急诊床边胃镜检查示：出血糜烂性胃炎（Ⅲ级），未见活动性出血。拟行胸腔穿刺抽水行相关检查，明确胸水性质。胸水常规提示漏出液；胸水液基薄层制片未见异型细胞，胸水培养（72 小时）无菌生长。结合患者腹膜、肠系膜、肠管及皮肤软组织低垂部位水肿，考虑低蛋白血症所致，予以补充白蛋白治疗。但患者仍持续昏迷，呼之不应，故予以多学科会诊。各科专家提出，因患者仍持续昏迷，需排除神经系统、心源性、肺源性、水电解质紊乱、消化道大出血、中毒以及内分泌及代谢相关疾病等引起的昏迷。消化科医生分析，患者虽以消化道出血伴意识不清于消化内科就诊，但其出血量不超过 200 mL，血红蛋白提示中度贫血，胃镜检查提示急性出血糜烂性胃炎，不支持消化道大出血诊断，而是更倾向继发于某种疾病引起的应激反应，且容量复苏后患者仍持续昏迷，不考虑失血性休克所致意识障碍。影像科医生分析，腹部 CT 见多发腹腔脏器及软组织水肿，除考虑低蛋白血症所致，内分泌代谢性疾病也可出现类似表现，建议完善相关检查。临床药师分析，结合患者病史及其服用舒尼替尼二十余月后出现症状，是否存在药物不良反应。查阅相关文献报道，长期服用舒尼替尼患者，应监测甲状腺功能，而该患者病程中并未检查过甲状腺功能。内分泌科医生结合影像科医生和临床药师意见，建议完善甲状腺功能、自

身免疫性抗体等检查。急查结果回报，自身免疫抗体 17 项及 ANA 正常，甲状腺功能：促甲状腺素＞100.00 mU/L，游三碘甲腺原氨酸 1.10 pg/mL，游离甲状腺素＜ 3.00 pg/mL。符合甲状腺功能减退症诊断，且结合患者既往史及用药史、临床症状，考虑继发性甲状腺功能减退导致甲状腺功能减退危象。

治疗上加用优甲乐每日 125 μg 鼻饲、氢化可的松针 200 mg 静滴 3 天后减量至 100 mg 静滴 2 天停用，其余治疗同前。患者神志逐渐转清。第五天复查甲状腺功能示：促甲状腺素＞ 100.000 mU/L，游三碘甲腺原氨酸 1.69 pg/mL，游离甲状腺素 4.77 pg/mL。1 周后患者神志清，可正确应答、自行下床及活动，全身瘀斑消退，水肿明显减轻，精神、食欲尚可，顺利出院。出院后一月随访，患者甲状腺功能恢复正常，病情稳定，正常生活。

3 讨论

本研究报道患者服用舒尼替尼二十月余，已排除肿瘤侵犯甲状腺或垂体、含碘药物、造影剂等多种相关因素。根据临床药师的指导意见，结合患者用药史及当前甲状腺功能状况，考虑是其长期服用舒尼替尼导致继发性甲状腺功能减退症。因未定期监测甲状腺功能，延误替代治疗的时机，最终诱发甲状腺功能减退危象，危及生命。患者的甲状腺功能减退属于舒尼替尼已知的不良反应，且在治疗期间，其他药品说明书中均未提及可能导致甲状腺功能异常。依据国家药品不良反应监测中心的关联性评价标准 [10]，以及 Naranjo 评分量表 8 分，发生甲减危象与舒尼替尼的关系被判定为“很可能”，因此可确定该不良反应由舒尼替尼引起。此类代谢因素所致的昏迷在临床上极易误诊，对于长期口服 TKI 靶向药物治疗的患者，临床医生应提高警惕，关注代谢性疾病（如甲状腺、肾上腺等疾病）引起的意识障碍临床症状 [11,17]。

经临床讨论及相关共识建议，患者目前状况无需停用靶向药物治疗，但需接受甲状腺激素替代疗法 [12]。甲状腺功能减退危象，又称黏液性水肿昏迷，是危及生命的甲状腺功能减退症的失代偿状态。其是一种主要表现为全身低代谢状态及多脏器功能损害的临床综合征，属于临床罕见的内分泌危重症 [12—13]。该病多见于老年女性，患者通常有甲状腺功能减退症病史，常因感染、心血管事件、创伤、代谢紊乱或使用某些药物等因素诱发 [13]。其临床表现多样，可能包括精神异常、心动过缓、昏迷、低体温或呼吸抑制等低代谢综合征症状 [14—15]。若甲状腺功能减退危象不能及时识别和诊治，病死率极高 [11]。

随着 TKI 类药物的广泛应用，药物导致的不良反应却不容忽视，相较于经典的细胞毒性药物，其总体毒性相对更易被接受 [16]。TKI 类药物引发内分泌系统相关不良反应，主要源于内分泌系统与肿瘤细胞信号通路的重叠，影响广泛的靶点 [17]。在 TKI 类药物导致的内分泌系统不良反应中，以甲状腺功能减退最为常见 [18—19]。TKI 类药物通过阻断血管内皮生长因子受体及其下游靶标，抑制内皮细胞增殖，破坏血供，不仅损害肿瘤细胞，还损害甲状腺等富血供器官 [20]。相关文献 [21] 分析显示，舒尼替尼、索拉非尼及伊马替尼等靶向药物在服用期间，与甲状腺功能减退的发生有明确相关性，且在使用 TKI 治疗期间，发生甲状腺功能减退的患者无进展生存期反而较长。服用舒尼替尼治疗期间甲状腺功能减退的发生率为 14% ～ 70%，是临床上引起甲状腺功能减退最主要的原因 [22—23]。通常接受舒尼替尼治疗的患者在治疗开始后的 1 至 7 个月内需进行甲状腺替代治疗，且推荐在治疗初期即开始甲状腺功能监测，并在第一年的治疗中持续进行 [24—25]。

本研究报道 1 例以上消化道出血为首发症状的舒尼替尼致甲状腺功能减退危象患者的病例，临床药师通过查阅文献及相关说明书，并结合患者的相关症状及检查，全程药学监护，体现面对临床症状复杂、病情危重的患者，应具备全局视野，不仅要深入分析疾病本身，还需充分考虑药物不良反应的

影响，精准找出潜在病因，这对于提升患者预后生活质量至关重要。

参考文献：

[1] CABANILLAS ME, RYDER M, JIMENEZ C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond[J]. Endocr Rev, 2019, 40(6): 1573-1604.

[2] FERRARI SM, CENTANNI M, VIRILI C, *et al*. Sunitinib in the treatment of thyroid cancer[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(6): 963-972.

[3] 方欢, 陈成龙, 郭强, 等. 舒尼替尼2/1方案与4/2方案治疗转移性肾癌临床研究meta分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(9): 654-666.

[4] HAHN AW, KLAASSEN Z, AGARWAL N, *et al*. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis[J]. Eur Urol Oncol, 2019, 2(6): 708-715.

[5] 蔡文, 袁易初, 李明阳, 等. 索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效比较及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5): 384-389.

[6] JIAO Q, BI L, REN Y, *et al*. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 36.

[7] LIPE DN, HOXHA B, SAHAI SK. Sunitinib-associated hyperammonemic encephalopathy[J]. Am J Emerg Med, 2021, 46: 282-283.

[8] VALLINA C, RAMÍREZ L, TORRES J, *et al*. Osteonecrosis of the jaws produced by sunitinib: a systematic review[J]. Med Oral Patol Cir Bucal, 2019, 24(3): e326-e338.

[9] GIBEK K. Side effects of treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia and the occurrence of depressive symptoms[J]. Contemp Oncol (Pozn). 2023, 27(4): 277-283.

[10] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 2016. https://www.doc88.com/p-94061809107836.html

[11] CRUZ-FLORES S. Neurological complications of endocrine emergencies[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2021, 21(5): 21.

[12] 叶定伟, 郭军, 施国海, 等. 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识(2015年版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(8): 561-565.

[13] KLUBO GWIEZDZINSKA J, WARTOFSKY L. Thyroid emergencies[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 385-403.

[14] 王世义, 费爱华. 甲状腺功能减退危象十例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(11): 6-10.

[15] GISH DS, LOYND RT, MELNICK S, *et al*. Myxoede-ma coma: a forgotten presentation of extreme hypothyroidism[J]. Br Med J Case Reports, 2016, 2016: bcr2016216225.

[16] JIAO Q, BI L, REN Y, *et al*. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 36.

[17] MAKITA N, IIRI T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis[J]. Thyroid, 2013, 23(2): 151-159.

[18] BASOLO A, MATRONE A, ELISEI R, *et al*. Effects of tyrosine kinase inhibitors on thyroid function and thyroid hormone metabolism[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 79: 197-202.

[19] WANG Z, WANG H, BU C, *et al*. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: mechanism and clinical implications[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(6): 827-838.

[20] BHATTACHARYA, S, GOYAL A, KAUR P, *et al*. Anticancer drug-induced thyroid dysfunction[J]. Eur Endocrinol, 2020, 16(1): 32-39.

[21] YIMAER W, ABUDOUYIMU A, TIAN Y, *et al*. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Oncol Targets Ther, 2016, 9: 1167-1173.

[22] GABORA K, PICIU A, BADULESCU IC, *et al*. Current evidence on thyroid related adverse events in patients treated with protein tyrosine kinase inhibitors[J]. Drug Metab Rev, 2019, 51(4): 562-569.

[23] BHATTACHARYA S, GOYAL A, KAUR P, *et al*. Anticancer drug-induced thyroid dysfunction[J]. Eur Endocrinol, 2020, 16(1): 32-39.

[24] WALKO CM, AUBERT RE, LA-BECK NM, *et al*. Pharmacoepidemiology of clinically relevant hypothyroidism and hypertension from sunitinib and sorafenib[J]. Oncologist, 2017, 22(2): 208-212.

[25] DE LEO S, TREVISAN M, MONETA C, *et al*. Endocrine-related adverse conditions induced by tyrosine kinase inhibitors[J]. Ann Endocrinol (Paris). 2023, 84(3): 374-381.

（编辑：沈佳婕）