

依沃西单抗致心肌及甲状腺功能损伤 1 例



武 雪¹, 刘海鹏², 董玉梅³

1. 兰州大学第二医院药剂科 (兰州 730030)
2. 兰州大学第二医院普外科 (兰州 730030)
3. 兰州大学第二医院肿瘤内科 (兰州 730030)

【摘要】 本文报道 1 例 67 岁男性结肠癌合并肝转移患者, 应用依沃西单抗联合 mFOLFOX6 化疗方案治疗 2 个周期后, 出现心肌酶显著升高及甲状腺功能双相演变。患者心肌损伤仅表现为心肌酶学异常 (肌酸激酶同工酶质量值 47.20 ng/mL、高敏心肌肌钙蛋白 T 279.0 ng/L), 无胸闷、胸痛等临床症状及心电图改变, 属亚临床心肌毒性; 甲状腺功能损伤呈典型免疫检查点抑制剂相关甲状腺炎双相演变, 先表现为破坏性甲状腺炎甲亢期, 后转为甲减期。停用依沃西单抗, 予甲泼尼龙冲击治疗及左甲状腺素钠替代治疗后, 患者心肌酶学指标逐渐恢复, 甲状腺功能好转。采用 Naranjo's 评估量表评价依沃西单抗与上述不良反应的关联性, 结果为“很可能有关”(7 分)。本例提示临床应用依沃西单抗时应将心肌酶谱及甲状腺功能纳入常规监测, 警惕亚临床心肌损伤及甲状腺功能损伤等不良反应, 以保障用药安全。

【关键词】 依沃西单抗; 心肌损伤; 甲状腺功能损伤; 药品不良反应

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

A case of ivonescimab-induced myocardial and thyroid dysfunction

WU Xue¹, LIU Haipeng², DONG Yumei³

1. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

2. Department of General Surgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

3. Department of Medical Oncology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: LIU Haipeng, Email: lhp202412@163.com

【Abstract】 This article reports the case of a 67-year-old male patient with colon cancer and liver metastases who developed markedly elevated cardiac biomarkers and a biphasic evolution of thyroid function after two cycles of ivonescimab combined with the mFOLFOX6 regimen. The myocardial injury manifested solely as abnormal cardiac biomarkers (creatinine kinase-MB mass 47.20 ng/mL; high-sensitivity cardiac troponin T 279.0 ng/L), without clinical symptoms such as chest tightness or chest pain or any electrocardiographic changes, and representing subclinical cardiotoxicity. The thyroid dysfunction followed a typical biphasic course of immune checkpoint inhibitor (ICI) -related thyroiditis, initially presenting as the thyrotoxic phase of destructive thyroiditis and subsequently progressing to the hypothyroid phase. Ivonescimab was discontinued, and after methylprednisolone pulse therapy and levothyroxine sodium replacement therapy, the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202607013

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (25JRRA601)

通信作者: 刘海鹏, 博士, 主任医师, Email: lhp202412@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

patient's cardiac biomarker levels gradually recovered and thyroid function improved. The Naranjo's Assessment Scale was used to assess the causal relationship between ivonescimab and the above adverse reactions, yielding a score of 7, categorized as "probable". This case suggests that cardiac biomarkers and thyroid function should be incorporated into routine monitoring during ivonescimab therapy, and vigilance should be maintained against adverse reactions such as subclinical myocardial injury and thyroid dysfunction, to ensure medication safety.

【Keywords】Ivonescimab; Myocardial injury; Thyroid dysfunction; Adverse drug reaction

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过解除肿瘤对免疫系统的抑制而发挥抗肿瘤作用, 已在多种恶性肿瘤治疗中取得突破性进展, 成为肿瘤综合治疗的重要基石^[1]。然而 ICIs 在激活抗肿瘤免疫反应的同时, 亦可引发免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 可累及全身多个器官系统, 是造成肿瘤患者非预期死亡的重要原因^[2-3]。

依沃西单抗 (ivonescimab) 是自主研发的全球首个程序性死亡受体-1 (programmed death protein-1, PD-1) /血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 双特异性抗体, 于2024年5月获国家药品监督管理局批准上市^[4]。该药为免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G1类人源化双特异性抗体, 可同时特异性结合 VEGF-A 与 PD-1 分子, 竞争性阻断二者与配体的相互作用, 从而发挥“免疫检查点阻断+抗血管生成”的协同抗肿瘤活性^[5]。HARMONi-A^[6] 和 HARMONi-2^[7] 两项大型临床研究分别证实了依沃西单抗联合化疗在表皮生长因子受体突变的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, 以及单药一线治疗程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 阳性晚期 NSCLC 中的显著疗效。然而, 依沃西单抗上市时间尚短, 虽然临床研究中已观察到甲状腺功能异常、心肌坏死标志物升高等不良反应并载入说明书, 但其真实世界安全性数据, 尤其是心脏毒性方面的报道仍十分有限。

依沃西单抗说明书获批适应证为 NSCLC, 本文报道 1 例结肠癌患者超说明书应用依沃西单抗^[8-9]联合 mFOLFOX6 化疗方案治疗后出现心肌损伤及自身免疫性甲状腺炎的病例, 分析其临床特点、诊疗经过及转归, 以期为临床安全用药提供参考。本研究已获得患者的知情同意。

1 病例介绍

1.1 基本情况

患者, 男, 67岁, 身高 170 cm, 体重 65 kg, 体重指数 (body mass index, BMI) 22.5 kg/m²; 既往无心脏病、甲状腺疾病、高血压、糖尿病等慢性病史, 否认药物、食物过敏史。因腹部胀痛 1 月余, 2025 年 12 月 5 日经兰州大学第二医院检查诊断为升结肠恶性肿瘤、肝继发恶性肿瘤。12 月 9 日病理报告显示: 癌细胞表面人表皮生长因子受体 2 蛋白表达阴性, 癌细胞表面滋养层细胞表面抗原-2 蛋白表达中等强度, PD-L1 检测为低表达 (综合阳性评分 1 分)。12 月 5 日查基线心肌酶谱: 肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzyme, CKMB) 质量值 0.98 ng/mL, 高敏心肌肌钙蛋白 T (high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT) 6.65 ng/L, 肌红蛋白 (myoglobin, MYO) 26.40 ng/mL ↑, 均在可接受范围; 甲状腺功能未作为常规检查项目进行评估。分别于 2025 年 12 月 12 日和 2026 年 1 月 4 日行依沃西单抗联合 mFOLFOX6 化疗方案治疗, 具体给药方法: 依沃西单抗注射液 (康方药业有限公司, 批号: BA112P202510057) 1 000 mg, ivd; 奥沙利铂 85 mg/m², ivd; 亚叶酸钙 400 mg/m², ivd; 氟尿嘧啶 400 mg/m², iv 后继以 2 400 mg/m² 持续泵入 46 ~ 48 h。2 次给药过程顺利, 患者无明显不良反应, 期间未复查心肌酶谱及甲状腺功能。

1.2 诊疗经过

2026 年 1 月 26 日, 患者拟行第 3 次治疗入院, 查体示神清、精神可, 体温、心率、呼吸、血压均正常, 全身淋巴结无肿大, 双肺呼吸音清, 心律齐, 甲状腺未触及肿大, 双下肢无水肿, 余无异常。辅助检查: CKMB 质量值 47.20 ng/mL, hs-cTnT 279.0 ng/L, MYO 1 244.0 ng/mL, 心肌酶学指标显著升高; 三碘甲状腺原氨酸

(triiodothyronine, T_3) 1.78 nmol/L, 甲状腺素 (thyroxine, T_4) 114.60 nmol/L, 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT_3) 5.65 pmol/L, 游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4) 19.59 pmol/L、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 0.057 μ IU/mL, 抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibody, aTgAb) > 1 000 IU/mL, 甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) > 1 300 U/mL; 血常规、心电图无明显异常。此时患者TSH极低、 FT_3/FT_4 正常偏高, 伴甲状腺自身抗体显著升高, 表现为破坏性甲状腺炎的甲亢期, 而非“亚临床甲亢”。暂未给予特殊处理。

1月27日查肌酸激酶1 753 U/L, CKMB活性值51 U/L, 乳酸脱氢酶346 U/L, α 羟基丁酸脱氢酶292 U/L; 复查CKMB质量值40.50 ng/mL, hs-cTnT 283.00 ng/L, MYO 957.00 ng/mL, 指标呈升高趋势。肿瘤内科会诊考虑为依沃西单抗所致免疫相关性肌炎、心肌损伤, 予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠120 mg, ivd, qd同时联用葡萄糖酸钙、雷贝拉唑、氯化钾行补钙、补钾, 保护胃黏膜对症治疗。

甲泼尼龙琥珀酸钠120 mg, ivd, qd治疗3 d后逐步减量, 至2月5日减为40 mg, ivd, qd。期间动态监测心肌酶学指标呈持续下降趋势, 血钾、血钙一过性降低, 予对症纠正后恢复正常。2月5日调整为甲泼尼龙片20 mg, po, qd, 患者无恶心呕吐、心慌气短等不适, 复查CKMB质量值26.10 ng/mL, hs-cTnT 343.00 ng/L, MYO 118.00 ng/mL。2026年2月6日, 患者出院, 嘱出院后继续口服甲泼尼龙片20 mg, qd, 3 d后减量, 每次减量一半, 逐步减到5 mg口服3 d后停用。患者在第3次入院期间暂停肿瘤治疗。

2026年2月24日, 第4次入院复查时, 患者心肌酶学指标持续改善 (CKMB质量值11.80 ng/mL, hs-cTnT 112.00 ng/L, MYO 62.40 ng/mL), 甲状腺功能示: T_3 0.92 nmol/L, T_4 21.50 nmol/L, FT_3 2.67 pmol/L, FT_4 5.66 pmol/L, TSH 93.629 μ IU/mL, 结合甲状腺自身抗体结果, 内分泌科会诊诊断为依沃西单抗所致自身免疫性甲状腺炎 (甲减期), 继发性甲状腺功能减退, 予左甲状腺素钠片100 μ g 晨餐前口服替代治疗。3月3日行mFOLFOX6方案化疗, 患者未诉特殊不适。3月5日

复查CKMB质量值4.15 ng/mL, hs-cTnT 80.90 ng/L, MYO 48.40 ng/mL, 基本恢复正常; T_3 0.76 nmol/L, T_4 31.60 nmol/L, FT_3 2.34 pmol/L, FT_4 6.29 pmol/L, TSH 98.500 μ IU/mL。予出院, 出院诊断: 结肠恶性肿瘤、手术前恶性肿瘤化学治疗、心肌损伤、药源性甲状腺功能减退。嘱患者出院后继续口服左甲状腺素钠片100 μ g, 21 d后复查甲状腺功能。3月27日复查 T_3 1.20 nmol/L, T_4 101.00 nmol/L, FT_3 4.47 pmol/L, FT_4 13.96 pmol/L, TSH 15.287 μ IU/mL, 较前好转。3月31日行腹腔镜右半结肠切除术, 术后恢复可。分别于4月29日及5月21日予卡培他滨片1.5 g, po, bid, 联合奥沙利铂85 mg/m², ivd方案治疗2周期, 患者未再出现不良反应。

2 讨论

2.1 不良反应关联性分析评估

本例患者心肌酶学升高和甲状腺功能异常均出现在依沃西单抗持续用药期间, 前者于首次用药后44 d检出, 后者与之同期出现, 随访中由甲亢期转为甲减期。两者的发生时间与该药的暴露时间吻合, 提示与依沃西单抗存在时间关联性。依沃西单抗说明书已记载甲状腺功能异常 (甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退) 和免疫相关心血管毒性, 也有相关文献报道^[3, 6]。HARMONi-A研究^[6]报告, 该药联合化疗时心脏毒性的发生率为6%, 甲状腺功能减退的发生率为12%。本例患者出现的心肌酶学升高和甲状腺功能异常, 与上述已知不良反应在类型和演变规律上基本一致。患者发生不良反应后暂停依沃西单抗, 予甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗, 后续仅继续mFOLFOX6方案化疗, 心肌酶学指标逐步下降, 复查时已基本恢复正常。甲状腺功能损伤在甲减期予左甲状腺素钠替代治疗, 甲状腺功能亦随之好转。

联合方案中其他药物导致上述不良反应的可能性不大。奥沙利铂说明书中记载的主要不良反应为周围神经毒性、骨髓抑制和消化道反应, 虽有文献报道其可引起心律失常, 但以窦性心动过缓和QT间期延长为主, 多在输注过程中或输注后短期内出现, 与本例用药44 d后才出现的无症状性心肌酶学升高不符, 其说明书和文献中也未见致自身免疫性甲状腺炎的报道。氟尿嘧啶可引起冠状动脉痉挛和心肌缺血, 但通常表现为用药

期间或停药后 72 h 内的急性心血管事件^[10]，与本例的延迟出现不符，同样没有导致自身免疫性甲状腺炎的报道。亚叶酸钙是氟尿嘧啶的生化调节剂，尚无心脏毒性与甲状腺毒性的报道。此外，前 2 个周期联合用药时患者心肌酶学和甲状腺功能均正常，停用依沃西单抗后继续使用含奥沙利铂、氟尿嘧啶的方案化疗，心肌酶学未再升高，进一步支持上述判断。患者既往无心脏疾病、甲状腺疾病、高血压和糖尿病等慢性病史，

治疗前心肌酶学无明显异常。用药期间未合用其他已知可引起心肌炎或甲状腺炎的药物，无心慌、胸闷、胸痛等不适主诉，心电图未见明显异常，也无近期病毒感染等可能诱发心肌损伤的病史。

综上分析，考虑依沃西单抗是引起本例心肌和甲状腺功能损伤的可疑药物。采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评价，评分为 7 分（表 1），结果为“很可能有关”。

表 1 病例的 Naranjo's 评估量表评分
Table 1. The Naranjo's Assessment Scale scores of the case

相关问题	问题分值（分）			得分（分）	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否有结论性的报告？	+1	0	0	+1	ICIs 相关心肌炎、甲状腺炎已有大量文献报道
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生？	+2	-1	0	+2	心肌酶学及甲状腺功能异常均在应用依沃西单抗 2 个周期后出现
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或应用拮抗剂后缓解？	+1	0	0	+1	停用依沃西单抗（继续 mFOLFOX6 化疗）后心肌酶学持续改善；甲状腺功能经左甲状腺素钠替代治疗后逐渐好转
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现？	+2	-1	0	0	未再次使用依沃西单抗，无法判断
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应？	-1	+2	0	+2	患者既往无心脏及甲状腺疾病史；可排除联合化疗药物（奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙）影响；无感染及其他合并用药因素
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现？	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？	+1	0	0	0	未行药物浓度检测
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解？	+1	0	0	0	本例为固定剂量给药，无法评估剂量-反应关系
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应？	+1	0	0	0	首次使用 ICIs，既往无类似用药史
10. 是否存在任何客观证据证实该反应？	+1	0	0	+1	心肌酶学及甲状腺功能实验室检查值可证实
总分值				7	

注：总得分 ≥ 9 分，表明该药物与不良反应的关联性为肯定有关；5 ~ 8 分为很可能有关；1 ~ 4 分为可能有关；≤ 0 分为可疑或基本无关。

2.2 亚临床心肌损伤的识别与临床启示

在 ICIs 相关 irAEs 中，心脏并发症虽发生率较低，但致死率高，免疫性心肌炎的病死率可达 39.7% ~ 50%^[11-13]。国外报道心肌炎中位发生时间为用药后 27 d，81% 发生在用药后 3 个月内^[14]；国人心肌炎中位发生时间为 38 d，81.2% 发生在 ICIs 用药的第 1 ~ 2 次^[15]。本例心肌损伤仅表现为心肌酶学异常，无胸闷、胸痛、心悸等临床症状，心电图无明显异常，未行心脏超声及心脏磁共振检查，尚未达到心肌炎的完整诊断标准。根据《免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床诊疗实施建议》^[16] 的临床分型，本例符合亚临床心肌损伤的标准，即仅心肌肌钙蛋白升高而无临床症状及其他辅助检查异常，可能为心肌炎的早期阶段。

《心脏生物标志物用于肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理中国专家共识（2024 版）》^[17] 推荐 ICIs 治疗前常规行心肌肌钙蛋白和脑钠肽（brain natriuretic peptide, BNP）/N 末端 B 型利钠肽前体（NT-proBNP）测定，治疗期间动态监测。

本例心肌酶学异常发生于第 2 次用药后 44 d，与文献报道的 ICIs 相关心肌炎中位发生时间（27 ~ 38 d）^[14-15] 基本吻合。值得关注的是，本例患者基线心肌酶学指标中 MYO 已轻度升高，但当时未进行重点监测。该现象提示，基线心肌标志物的轻微异常可能是后续心肌损伤的预警信号，临床应予以重视。HARMONi-A 研究安全性数据显示，依沃西单抗组心肌坏死标志物增加的发生率为 6%^[6]，表明心脏毒性是依沃西单抗不可忽

视的安全性指标。本例通过常规心肌酶学监测,在患者尚未出现临床症状时即识别出亚临床心肌损害,经及时停药和糖皮质激素治疗后指标恢复正常,避免了进展为临床型心肌炎。这一经过提示,密切的心肌酶学监测在依沃西单抗治疗期间不可或缺。

2.3 甲状腺功能损伤的双相演变

甲状腺功能障碍则是ICIs最常见的内分泌irAEs之一^[18-19],前瞻性研究显示甲状腺毒症发生率可达16%,甲状腺功能减退可达13%^[20],而在联合治疗场景下甲状腺功能障碍的发生率可高达42%^[21]。本例甲状腺功能损伤呈典型的免疫检查点抑制剂相关甲状腺炎双相演变。第3次入院时TSH极度降低(0.057 μ IU/mL),FT₃/FT₄正常偏高,伴甲状腺自身抗体显著升高(aTgAb > 1 000 IU/mL、TPO-Ab > 1 300 U/mL),为破坏性甲状腺炎的甲亢期,系甲状腺滤泡破坏后储存激素释放入血所致^[18-19]。4周后复查,TSH显著升高(93.629 μ IU/mL),FT₃/FT₄明显降低,进入甲减期,与文献报道的ICIs相关甲状腺炎通常在6~12周内由甲亢期转为甲减期的规律一致^[21]。

甲状腺自身抗体显著升高是本例的另一特征。既往研究表明,治疗前甲状腺自身抗体阳性是ICIs相关甲状腺功能障碍的重要危险因素^[18]。本例患者治疗前未行甲状腺功能及抗体筛查,无法明确基线状态,这一遗漏也提示临床在应用依沃西单抗前应将甲状腺功能及自身抗体检测纳入常规基线评估。HARMONi-A研究^[6]结果显示,依沃西单抗组甲状腺功能减退发生率为12%,甲状腺功能亢进发生率为5.4%,提示甲状腺irAE是依沃西单抗较为常见的不良反应。本例经左甲状腺素钠替代治疗后甲状腺功能逐渐好转,说明此类不良反应具有一定可逆性,但仍需长期随访以评估是否需要终身替代治疗。

2.4 依沃西单抗的安全性特征与临床监测建议

依沃西单抗作为全球首创PD-1/VEGF双特异性抗体,其irAEs谱兼具PD-1抑制剂和抗血管生成药物的特点。HARMONi-A研究^[6]显示,依沃西单抗irAE总发生率为24.2%, ≥ 3 级irAE发生率为6.2%,以皮疹、间质性肺病、肝功能损伤及甲状腺功能减退为主;Zhou等^[7]的研究中 ≥ 3 级irAE发生率为29.9%。本例同时出现心肌损伤和

甲状腺功能损伤,符合ICIs多器官免疫相关不良反应的特征^[3]。

基于本例的诊疗经验,建议在依沃西单抗临床应用中加强以下监测:①治疗前完善基线心肌酶谱(含心肌肌钙蛋白、BNP/NT-proBNP)、甲状腺功能及自身抗体、心电图等评估;②治疗期间每周期复查心肌酶学指标,每2~4周监测甲状腺功能,一旦发现异常应及时组织多学科会诊;③亚临床心肌损伤患者,应先暂停使用依沃西单抗,参照诊疗建议^[16]依据心肌肌钙蛋白动态变化趋势实施分层管理;甲状腺功能减退则给予左甲状腺素钠替代治疗;④做好出院后随访,根据病情调整治疗方案。通过早发现、早诊断、早干预,可在保障抗肿瘤疗效的同时最大限度降低不良反应风险。

参考文献

- 1 Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future[J]. *Curr Oncol*, 2020, 27(Suppl 2): 87-97. DOI: [10.3747/co.27.5223](https://doi.org/10.3747/co.27.5223).
- 2 Khunger A, Battel L, Wadhawan A, et al. New insights into mechanisms of immune checkpoint inhibitor-induced cardiovascular toxicity[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7): 65. DOI: [10.1007/s11912-020-00925-8](https://doi.org/10.1007/s11912-020-00925-8).
- 3 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编著. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 72-82.
- 4 Dhillon S. Ivonescimab: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(9): 1135-1142. DOI: [10.1007/s40265-024-02073-w](https://doi.org/10.1007/s40265-024-02073-w).
- 5 孙彩红, 胡涛桃, 肖幸幸, 等. 全球首个PD-1/VEGF双特异性抗体: 依沃西单抗[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(9): 1290-1296. [Sun CH, Hu TT, Xiao XX, et al. The world's first PD-1/VEGF bispecific antibody: ivonescimab[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2025, 30(9): 1290-1296.] DOI: [10.12092/j.issn.1009-2501.2025.09.016](https://doi.org/10.12092/j.issn.1009-2501.2025.09.016).
- 6 HARMONi-A Study Investigators, Fang W, Zhao Y, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(7): 561-570. DOI: [10.1001/jama.2024.10613](https://doi.org/10.1001/jama.2024.10613).
- 7 Zhou C, Chen J, Wu L, et al. Phase 3 study of ivonescimab (AK112) vs. pembrolizumab as first-line treatment for PD-L1-positive advanced NSCLC: HARMONi-2[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S1. <https://akesobio.com/media/2293/wclc-2024-presentation-ak112-303-final.pdf>.
- 8 Berz D, Deng Y, Zhang J, et al. Ivonescimab (ivo) with oxaliplatin + fluorouracil (5-FU) + leucovorin calcium (mFOLFOX6) for patients (pts) with unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(16_suppl): 3576. DOI: [10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.3576](https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.3576).

- 9 Summit Therapeutics Inc. Encouraging global phase II ivonescimab data in first-line metastatic colorectal cancer presented at ASCO 2026 [EB/OL]. (2026-05-30) [2026-06-26]. <https://smmtx.com/news/press-releases/news-details/2026/Encouraging-Global-Phase-II-Ivonescimab-Data-in-First-Line-Metastatic-Colorectal-Cancer-Presented-at-ASCO-2026/default.aspx>.
- 10 刘子祺, 许杰, 杜艳红, 等. 氟尿嘧啶类药物诱导心脏毒性研究进展[J]. 解放军药学学报, 2023, 36(1): 83–89. [Liu ZQ, Xu J, Du YH, et al. Research progress on fluorouracil-induced cardiotoxicity[J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2023, 36(1): 83–89.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-9926.2023.01.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9926.2023.01.018).
- 11 Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721–1728. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.3923](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923).
- 12 Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1579–1589. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9).
- 13 Moslehi J, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30501-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30501-8).
- 14 Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755–1764. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.02.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037).
- 15 Wang F, Qin S, Lou F, et al. Retrospective analysis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis from 12 cancer centers in China[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): e15130. DOI: [10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15130](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15130).
- 16 王妍, 陈慧勇, 林瑾仪, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床诊疗实施建议[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 368–390. [Wang Y, Chen HY, Lin JY, et al. Recommendations for clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitors-associated myocarditis[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2023, 30(2): 368–390.] DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20221827](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20221827).
- 17 中华医学会心血管病学分会. 心脏生物标志物用于肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理中国专家共识(2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(36): 3371–3385. [Chinese Society of Cardiology. Chinese expert consensus on cardiac biomarkers for monitoring and management of cardiovascular toxicity in cancer therapy (2024 edition)[J]. National Medical Journal of China, 2024, 104(36): 3371–3385.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20240510-01091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20240510-01091).
- 18 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, 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. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.3064](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064).
- 19 de Filette J, Andreescu CE, 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. DOI: [10.1055/a-0841-2656](https://doi.org/10.1055/a-0841-2656).
- 20 Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(2): 327–332. DOI: [10.1111/cen.13523](https://doi.org/10.1111/cen.13523).
- 21 Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, et al. Thyroid immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3): e3704–e3713. DOI: [10.1210/clinem/dgaa986](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa986).

收稿日期: 2026 年 07 月 10 日 修回日期: 2026 年 08 月 21 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡