

# 恶性肿瘤患者 PD-1/PD-L1 抑制剂致甲状腺功能异常的临床特点及危险因素分析\*

陈开训 侯昌霞 王崇 刘文静 陈延春

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤一科,安徽 合肥 230031)

**【摘要】** 目的 分析恶性肿瘤患者程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(PD-L1)抑制剂致甲状腺功能异常的临床特点及危险因素。方法 回顾性分析本院 2022 年 3 月—2024 年 3 月的 109 例恶性肿瘤患者的临床资料,所有患者均接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗。比较甲状腺功能异常与甲状腺功能正常患者在性别、年龄、手术史、化疗史、放疗史及甲状腺结节方面的差异,并分析甲状腺功能异常的危险因素。结果 109 例患者符合纳入标准,发生甲状腺功能异常 39 例(35.78%)。单因素分析结果显示,性别比例、BMI 比例、病程、靶向药物治疗史、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)表达情况差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),甲状腺功能异常组女性、BMI $> 23.90 \text{ kg/m}^2$ 、病程 $> 1$  年、有靶向药物治疗史、TPO-Ab 阳性患者所占比例显著高于甲状腺功能正常组( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示,女性、BMI $> 23.90 \text{ kg/m}^2$ 、病程 1 年以上、有靶向药物治疗史、TPO-Ab 表达阳性是甲状腺功能障碍的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论 经 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后恶性肿瘤患者发生甲状腺功能异常风险较高,性别、BMI 水平、病程、靶向药物治疗史、TPO-Ab 表达情况是 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后甲状腺功能异常的影响因素。因此临床治疗应针对存在上述因素的患者,应及早进行干预,避免 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后出现甲状腺功能异常。

**【关键词】** 恶性肿瘤;PD-1/PD-L1 抑制剂;甲状腺功能异常;临床特点;危险因素

**【中图分类号】** R73;R581 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.09.014

## Clinical characteristics and risk factors of PD-1/PD-L1 inhibitor-induced thyroid dysfunction in patients with malignant tumors

CHEN Kaixun, HOU Changxia, WANG Chong, LIU Wenjing, CHEN Yanchun

(Department of Oncology, No. 901 Hospital of Joint Logistics Force of Chinese People's Liberation Army, Hefei 230031, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical characteristics and risk factors of thyroid dysfunction caused by programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed cell death protein ligand 1 (PD-L1) inhibitor in patients with malignant tumors. **Methods** The clinical data of 109 patients with malignant tumors from March 2022 to March 2024 were retrospectively analyzed. All patients were treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. The differences in gender, age, history of surgery, chemotherapy history, radiotherapy history and thyroid nodules were compared between patients with thyroid dysfunction and patients with normal thyroid function after PD-1/PD-L1 inhibitor treatment, and the risk factors of thyroid dysfunction were analyzed. **Results** 109 patients met the inclusion criteria, including 39 cases (35.78%) with thyroid dysfunction. Univariate analysis showed that there were statistical differences in gender ratio, BMI ratio, disease course, targeted drug therapy history and thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) expression ( $P < 0.05$ ). The proportions of female, BMI $> 23.90 \text{ kg/m}^2$ , disease course $> 1$  year, history of targeted drug therapy and positive TPO-Ab in thyroid dysfunction group were significantly higher than those in normal thyroid function group ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that female, BMI $> 23.90 \text{ kg/m}^2$ , course of disease more than 1 year, history of targeted drug treatment, and positive expression of TPO-Ab were independent risk factors for thyroid dysfunction ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085MH262)

通信作者:陈延春,E-mail:18955187402@163.com

引用本文:陈开训,侯昌霞,王崇,等.恶性肿瘤患者 PD-1/PD-L1 抑制剂致甲状腺功能异常的临床特点及危险因素分析[J].西部医学,2025,37(9):1321-1325.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.09.014

risk of thyroid dysfunction in patients with malignant tumors is high after PD-1/PD-L1 inhibitor treatment. Gender, BMI, disease course, history of targeted drug therapy, and TPO-Ab expression are the influencing factors of thyroid dysfunction after PD-1/PD-L1 inhibitor treatment. Therefore, it is necessary to take early intervention for patients with the above factors in clinical treatment to avoid thyroid dysfunction after PD-1/PD-L1 inhibitor treatment.

**【Key words】** Malignant tumors; PD-1/PD-L1 inhibitor; Thyroid dysfunction; Clinical characteristics; Risk factors

报告显示,我国恶性肿瘤发病率和死亡率逐年上升,已成为城镇居民死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICI)是临床治疗肿瘤的一线药物,包括程序性细胞死亡蛋白 1(Programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂和程序性细胞死亡蛋白配体 1(Programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)抑制剂,主要通过增强 T 细胞活化和抗癌免疫反应发挥作用,提高了患者的生存率<sup>[2]</sup>。但其治疗过程中会引起自身反应性 T 细胞的激活,从而导致严重的免疫不良事件(Immune-related adverse events, irAE)<sup>[3]</sup>,如垂体功能障碍、原发性肾上腺功能不全、甲状腺功能障碍、甲状旁腺功能减退症和胰岛素依赖型糖尿病等<sup>[4]</sup>。甲状腺功能异常是一种常见的 irAE,任何类型的 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗都可能引发甲状腺功能异常,早期临床症状并不典型<sup>[5]</sup>。因此在临床实践中,仔细评估和适当管理 PD-1/PD-L1 抑制剂相关的甲状腺功能障碍至关重要。本研究旨在探讨 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗对甲状腺功能障碍的相关性和临床意义,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析本院 2022 年 3 月—2024 年 3 月的 109 例恶性肿瘤患者的临床资料,所有患者均接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗,根据甲状腺功能是否正常分为正常组和异常组。纳入标准:①经病理活检及影像学检查确诊为恶性肿瘤<sup>[6]</sup>。②临床分期 III~IV 期,且有可测量或可评估的肿瘤病灶。③患者在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗之前和治疗期间接受甲状腺功能评估。④有完整的病史及影像学资料。排除标准:①年龄小于 18 岁。②合并其他恶性肿瘤。③对治疗药物不耐受。④Karnofsky 功能状态评分 $<60$ 。⑤合并自身免疫性疾病。⑥PD-1/PD-L1 抑制剂治疗前有甲状腺病史。⑦有 ICI 治疗史。

1.2 治疗方法 所有入选患者均接受 PD-1/PD-L1 抑制剂静脉注射,间隔 3 周治疗 1 次,3 周为 1 个治疗周期,至少治疗 3 个周期。帕博利珠单抗 3 mg/kg,每 3 周 1 次;卡瑞利珠单抗 200 mg/kg,每 3 周 1 次;纳武利尤单抗 3 mg/kg;信迪利单抗 200 mg/kg,每 3 周 1 次;替雷利珠单抗 200 mg/kg,每 3 周 1 次。

1.3 甲状腺功能判断 甲状腺功能包括血清促甲状

腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3),在基线和两个治疗周期结束时进行检测。使用雅培诊断公司市售的试剂盒测定甲状腺激素和抗体的血清浓度。完整的测定特性可通过雅培诊断包装说明书在线获取。TSH、FT4、FT3 的参考区间分别设定为 0.35~5.10 mIU/L、11.20~23.81 pmol/L、2.76~6.45 pmol/L。试验期间,根据血清 TSH、FT4 水平判断患者甲状腺功能。TSH 和 FT4 正常或一过性变化(短于两个连续治疗周期)为甲状腺功能正常组<sup>[7]</sup>。显性甲状腺功能亢进症:TSH 水平降低 $<0.35$  mIU/mL,而 FT4 水平升高 $>23.81$  pmol/L,FT3 水平升高 $>6.45$  pmol/L。显性甲状腺功能减退症:TSH 水平升高 $>5.10$  mIU/mL,而 FT4 水平降低 $<11.20$  pmol/L,FT3 水平降低 $<2.76$  pmol/L。亚临床甲状腺功能减退症:TSH 水平升高 5.10~10 mIU/mL,而 FT4、FT3 水平正常。亚临床甲状腺功能亢进症:TSH 水平降低 $<0.35$  mIU/mL,而 FT4、FT3 水平正常。

1.4 观察指标 所有患者病历均采用标准化数据收集模板进行个体化查阅,收集以下变量:人口学特征(性别、年龄、体重)、吸烟饮酒史、原发基础疾病(糖尿病、高血压、心脏病)、原发肿瘤、治疗史、治疗方案(联合靶向治疗和非联合靶向治疗)、免疫治疗药物(PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂)、PD-1/PD-L1 抑制剂治疗前的实验室检查结果[基线 TSH、FT4、FT3 水平、基线甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase-antibody, TPO-Ab)表达情况]。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 26 软件进行统计学分析。服从正态分布的连续变量以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不服从正态分布的连续变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以频率( $n$ )和百分比( $\%$ )表示。采用  $t$  检验对连续结果变量进行基线特征比较,运用卡方检验对分类结果变量的基线特征进行比较,以多元 Logistic 回归分析甲状腺功能异常的危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 甲状腺功能异常发生情况 109 例患者符合纳入标准,发生甲状腺功能异常 39 例(35.78%),其中甲亢 7 例、甲减 19 例、亚甲亢 6 例、亚甲减 7 例,见表 1。

表 1 甲状腺功能异常患者的临床特征 $[n(\times 10^{-2})]$ 

Table 1 Clinical characteristics of patients with abnormal thyroid function

临床特征	占比
甲状腺异常分型	
甲亢	7(17.95)
甲减	19(48.72)
亚甲亢	6(15.38)
亚甲减	7(17.95)
累及发病率	
用药 3 周期	14(35.90)
用药 6 周期	10(25.64)
用药 9 周期	15(38.46)
甲状腺异常严重程度	
1	15(38.46)
2	19(48.72)
3	5(12.82)
临床症状和体征	
乏力	14(35.90)
心律失常	9(23.08)
下肢水肿	2(5.13)
颈部疼痛	2(5.13)
无明显症状和体征	12(30.76)

2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗患者的甲状腺免疫相关不良事件基线特征分析 单因素分析结果显示,性别比例、BMI 比例、病程、靶向药物治疗史、TPO-Ab 表达情况差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),甲状腺功能异常组女性、BMI  $> 23.90 \text{ kg/m}^2$ 、病程  $> 1$  年、有靶向药物治疗史、TPO-Ab 阳性患者所占比例显著高于甲状腺功能正常组( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 影响 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗恶性肿瘤患者甲状腺功能异常的多元线性回归分析 以性别、BMI、病程、靶向药物治疗史、TPO-Ab 表达情况、基线 TSH 水平为自变量。以甲状腺功能障碍为因变量,进行相关因素分析。结果显示,女性、BMI  $> 23.90 \text{ kg/m}^2$ 、病程 1 年以上、有靶向药物治疗史、TPO-Ab 表达阳性是甲状腺功能障碍的独立危险因素,见表 3。

### 3 讨论

继手术、放疗及化疗之后,恶性肿瘤免疫治疗逐渐普及<sup>[8]</sup>。因其在临床和长期生存结果的显著改善,已成为各种类型癌症的治疗标准<sup>[9]</sup>。然而免疫相关不良反应会影响身体的多个系统<sup>[10]</sup>,甲状腺功能异常主要包括甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进,严重者甚至出现甲状腺功能减退性心脏病<sup>[11]</sup>。由于 PD-1/PD-L1 抑制剂引起的甲状腺功能障碍是可逆的,因此探究其危险因素是制定预防及治疗方案的关键<sup>[12]</sup>。

PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中广泛应用,可能引发 irAEs,其中甲状腺功能异常是较为常见的并发症,其病因通常被认为是破坏性的免疫介导性

表 2 恶性肿瘤患者 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后甲状腺功能异常的单因素分析 $[\bar{x}(\pm s), n(\times 10^{-2})]$ 

Table 2 Univariate analysis of thyroid function abnormalities after PD-1/PD-L1 inhibitor treatment in patients with malignant tumors

项目	甲状腺功能异常( $n=39$ )	甲状腺功能正常( $n=70$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄(岁)	65.28 $\pm$ 10.24	67.72 $\pm$ 11.31	1.116	0.267
性别			6.003	0.014
女	24(61.54)	26(37.14)		
男	15(38.46)	44(62.86)		
BMI( $\text{kg/m}^2$ )			5.269	0.022
$> 23.90$	21(53.85)	22(31.43)		
$\leq 23.90$	18(46.15)	48(68.57)		
吸烟史			0.002	0.965
有	18(46.15)	32(45.71)		
无	21(53.85)	38(54.29)		
饮酒史			1.248	0.264
有	13(33.33)	31(44.29)		
无	26(66.67)	39(55.71)		
临床分期			0.250	0.617
III 期	17(43.59)	34(48.57)		
IV 期	22(56.41)	36(51.43)		
病程(年)			4.416	0.036
$> 1$	26(66.67)	32(45.71)		
$\leq 1$	13(33.33)	38(54.29)		
肿瘤类型			0.514	0.972
肺癌	8(20.51)	14(20.00)		
结直肠癌	11(28.21)	17(24.29)		
胃癌	5(12.82)	10(14.29)		
肝细胞癌	6(15.38)	14(20.00)		
其他	9(23.08)	15(21.43)		
靶向药物治疗史			5.732	0.017
是	22(56.41)	23(32.86)		
否	17(43.59)	47(67.14)		
TPO-Ab			7.688	0.006
阳性	21(53.85)	19(27.14)		
阴性	18(46.15)	51(72.86)		
药物类型			4.090	0.394
帕博利珠单抗	9(23.08)	15(21.43)		
纳武利尤单抗	6(15.38)	11(15.71)		
信迪利单抗	13(33.33)	13(18.57)		
卡瑞利珠单抗	7(17.95)	18(25.72)		
其他	4(10.26)	13(18.57)		
治疗方案			0.091	0.763
单独	7(17.95)	11(15.71)		
联合化疗	32(82.05)	59(84.29)		
基线 TSH 水平(mIU/L)	2.65 $\pm$ 0.42	2.59 $\pm$ 0.36	0.785	0.434
基线 FT4 水平(pmol/L)	13.67 $\pm$ 2.10	13.28 $\pm$ 1.96	0.971	0.334
基线 FT3 水平(pmol/L)	3.58 $\pm$ 0.37	3.52 $\pm$ 0.32	0.887	0.377

表 3 影响 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗恶性肿瘤患者甲状腺功能异常的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of thyroid function abnormalities affecting patients with malignant tumors treated with PD-1/PD-L1 inhibitors

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	$P$
女性	1.438	0.624	5.311	4.212	1.240~14.311	0.022
BMI	1.340	0.361	13.778	3.819	1.882~7.749	$< 0.001$
病程	1.112	0.493	5.088	3.040	1.157~7.991	0.025
靶向药物治疗史	0.852	0.261	10.656	2.344	1.406~3.910	0.001
TPO-Ab 表达	1.573	0.482	10.650	4.821	1.874~12.400	0.001

甲状腺炎的继发病。甲状腺功能障碍的发病情况各不相同,并不是所有患者都会出现典型的甲状腺炎样表现,了解患者的临床特征对于进行对症治疗至关重要<sup>[13]</sup>。本研究发现,接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后,约有 35.78% 的患者会出现甲状腺功能异常,中位发病时间为开始治疗后两个月,主要发病类型为甲减。大多数甲亢患者属于一过性反应,还可能出现进一步的甲减。Wu 等<sup>[14]</sup> 研究发现,进行 PD-1 治疗的肝癌患者,甲亢发生率为 17.7%,甲减发生率为 82.3%,说明甲减是一种危害较大的并发症。ICI 通过阻断 PD-1/PD-L1 通路并增加 T 细胞活化和增殖,从而引起抗肿瘤活性和免疫相关并发症<sup>[15]</sup>。PD-1/PD-L1 通路通过效应 T 细胞调节炎症反应,一旦 T 细胞被激活,它们就会上调组织中的 PD-1 和炎症信号,进一步诱导 PD-L1 的表达,导致 T 细胞活性下调并保护组织免受破坏<sup>[16]</sup>。大多数接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者表现出破坏性甲状腺炎(短暂性甲状腺毒症后出现甲状腺功能减退)或甲状腺功能减退,这是由于炎症细胞(主要是淋巴细胞)浸润到甲状腺引起的,在治疗过程中不仅会激活 T 细胞,还会影响 B 细胞,从而激活甲状腺自身抗体,导致炎症反应<sup>[17]</sup>。甲亢发生后,应给予抗甲状腺药物、类固醇药物,或  $\beta$  受体阻滞剂治疗,尤其是症状明显的患者。亚临床甲减或甲减伴有相关疲劳症状的患者,需长期给予甲状腺激素替代治疗。

本研究结果发现,性别、BMI 值、肿瘤病程、靶向药物服用史和 TPO-Ab 表达情况是诱发的甲状腺功能异常的危险因素。由于激素、基因和免疫细胞之间复杂的相互作用,女性通常表现出更高的先天性和适应性免疫反应,这使她们易患自身免疫性疾病并可能增加甲状腺功能异常的风险。雌激素通过 PD-1 通路在免疫调节中发挥关键作用,并上调 PD-1 的表达,特别是在抗原呈递细胞(如树突状细胞)中,导致甲状腺功能异常风险升高<sup>[18]</sup>。肥胖是一种以慢性、低度炎症为特征的疾病,脂肪因子和细胞因子水平升高,会导致 Th1/Th2 失衡,促进炎症和自身免疫性疾病的发生,这些促炎因素可能促使甲状腺功能异常的发展和进展。此外,肥胖患者的 PD-1 表达显著升高,更容易发生甲状腺功能异常<sup>[19-20]</sup>。肥胖患者甲状腺功能异常风险增加和生存结果改善之间的潜在联系值得进一步研究。肿瘤细胞长期增殖、生长会影响患者的免疫机制,危害患者甲状腺功能,治疗后 T 细胞免疫抑制作用被解除,免疫反应增强,可能会增加甲状腺功能异常的发生风险。

靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(如舒尼替尼、索拉

非尼等),特别是针对血管内皮生长因子受体(Vascular endothelial growth factor, VEGFR)或血小板衍生生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂,可导致甲状腺功能障碍。这可能是由于甲状腺具有高度血管化的特性,其血液灌注主要依赖于 VEGFR。VEGFR 阻断会导致血液灌注减少和实质缺血,从而导致甲状腺功能减退<sup>[21]</sup>。此外,靶向药物还能够抑制 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞上细胞毒 T 淋巴细胞相关蛋白 4 和 PD1 的表达而具有免疫刺激特性,如果这种细胞毒性淋巴细胞活化有利于肿瘤控制,可能会对健康组织产生影响,影响甲状腺等器官。对于同时使用 PD-1/PD-L1 抑制剂与靶向药物治疗的患者,应密切随访临床症状,动态监测甲状腺功能,以便尽早发现和治疗 PD-1/PD-L1 抑制剂相关的甲状腺功能障碍,避免严重不良事件的发生。Wei 等<sup>[22]</sup> 也发现, lenvatinib/regorafenib 联合靶向药物是甲状腺功能障碍的潜在因素。

TPO 是一种仅在甲状腺细胞中表达的膜相关酶,可催化甲状腺球蛋白中酪氨酸残基上碘的氧化,从而合成 FT3 和 FT4<sup>[23]</sup>。PD-1/PD-L1 轴在维持甲状腺自身耐受性方面发挥着作用,在 ICI 治疗期间抑制该轴可能会降低对 ICI 介导破坏的保护作用,导致先前存在的潜在自身免疫性疾病爆发。Zhou 等<sup>[24]</sup> 研究发现,甲状腺 irAE 的风险受到基线时 TgAb 和 TPOAb 阳性模式的影响, TgAb-(+) 患者发生甲状腺毒症的风险较高, TgAb-(+) 和 TPOAb-(+) 患者发生甲状腺功能减退的风险较高。Muir 等<sup>[25]</sup> 也认为,基线时 TPO-Ab 阳性在发生甲状腺 irAE 的患者中更为普遍, ICI 治疗期间 TPO-Ab 阳性或升高可能是一个有用的生物标志物,可用于识别甲状腺 irAE 风险增加的患者,特别是明显的甲状腺毒症。在尝试制定针对甲状腺功能的个性化筛查时,抗 TPO 滴度的初始测量可能有助于临床医生区分需要密切随访的高风险患者和可能检测频率较低的低风险受试者。

本研究的局限性在于,为单中心回顾性研究,样本量有限,无法避免一些混杂因素和选择性偏差,需要进行前瞻性多中心研究来验证研究结果。

#### 4 结论

性别、肥胖、长病程、有靶向药物治疗史及 TPO-Ab 阳性是接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的恶性肿瘤患者发生甲状腺功能异常的重要因素, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗之前和治疗期间仔细评估甲状腺功能状态对于早期发现甲状腺功能异常至关重要。

#### 【参考文献】

[1] 童彦艳, 钟惠珍. 妊娠合并恶性肿瘤妊娠结局及新生儿预后临

- 床分析[J]. 现代实用医学, 2023, 35(5): 601-603.
- [2] 费苏鹏, 郑盛弘, 李思晨, 等. 使用 PD-1 抑制剂后早期炎症细胞因子升高对预测非小细胞肺癌患者疗效的影响[J]. 现代实用医学, 2023, 35(10): 1337-1340.
- [3] TANG S Q, TANG L L, MAO Y P, *et al.* The pattern of time to onset and resolution of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer: a pooled analysis of 23 clinical trials and 8, 436 patients[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(2): 339-354.
- [4] 张书培, 杨磊, 顾康生. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期肿瘤患者免疫相关不良事件的预后价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(2): 109-116.
- [5] 孔祥蕾, 卢熹微, 曹军丽, 等. 免疫相关性甲状腺功能异常与晚期胃癌患者免疫治疗疗效预后转归的关系[J]. 西部医学, 2024, 36(9): 1327-1331.
- [6] 赫捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南-2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 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-2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 33-118.
- [8] 常冬冬, 殷荣华, 张燕, 等. 卡瑞利珠单抗对不可切除肝癌 DTACE 术后肿瘤进展的疗效和安全性[J]. 肝脏, 2024, 29(4): 395-399.
- [9] NGAMPHAIBOON N, ITHIMAKIN S, SIRIPOON T, *et al.* Patterns and outcomes of immune-related adverse events in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors in Thailand: a multicenter analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1275.
- [10] 何晶晶, 杨欣静, 范卫君. 经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗恶性肿瘤所致免疫相关不良反应[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(2): 171-175.
- [11] 杨楠, 蔡亚宏, 刘彬, 等. 慢性肾脏病患者甲状腺功能异常状况及影响因素分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2024, 18(1): 74-78.
- [12] YOON J H, HONG A R, KIM H K, *et al.* Characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(2): 413-423.
- [13] 尹月, 张艳华. 帕博利珠单抗治疗恶性黑色素瘤致免疫相关性甲状腺功能异常的影响因素及预测模型的建立[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(2): 68-73.
- [14] WU H L, XIONG F, BAO X L, *et al.* Immune checkpoint blockade PD-1 therapy for primary liver cancer: incidence and influencing factors of thyroid dysfunction[J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 17(1): 64.
- [15] NERVO A, FERRARI M, GRUOSSO G, *et al.* Immune-related thyroid dysfunctions during anti PD-1/PD-L1 inhibitors: new evidence from a single centre experience[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(8): 4817-4824.
- [16] 魏芬芬, 相丽, 宋耕, 等. PD-1 单抗引起甲状腺功能异常的发生情况及相关因素研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10): 930-934.
- [17] WU L G, XU Y, WANG X, *et al.* Thyroid dysfunction after immune checkpoint inhibitor treatment in a single-center Chinese cohort: a retrospective study[J]. *Endocrine*, 2023, 81(1): 123-133.
- [18] CHRISTENSEN S K, WINTHER M L, LAURSEN I J, *et al.* Frequency and characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients with resected stage III/IV melanoma treated with adjuvant PD-1 inhibitors: a national cohort study[J]. *Support Care Cancer*, 2024, 32(5): 281.
- [19] POLLACK R, ASHASH A, CAHN A, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction is associated with higher body mass index[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): dgaa458.
- [20] CORTELLINI A, BERSANELLI M, SANTINI D, *et al.* Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: a multicentre analysis of immune-related adverse events[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128: 17-26.
- [21] KOBAYASHI T, IWAMA S, YAMAGAMI A, *et al.* Elevated TSH level, TgAb, and prior use of ramucirumab or TKIs as risk factors for thyroid dysfunction in PD-L1 blockade[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10): e4115-e4123.
- [22] WEIX C, GUO Y Y, ZHANG Y, *et al.* Factors associated with immune-related thyroid dysfunction induced by PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: an observational study[J]. *J Chemother*, 2024, 36(8): 654-661.
- [23] 高雅, 叶婷, 武陵鸽, 等. 基线 TPOAb 和(或)TgAb 阳性与恶性肿瘤患者免疫检查点抑制剂治疗后发生甲状腺免疫相关不良反应的关系[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(12): 963-969.
- [24] ZHOU X, IWAMA S, KOBAYASHI T, *et al.* Risk of thyroid dysfunction in PD-1 blockade is stratified by the pattern of TgAb and TPOAb positivity at baseline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): e1056-e1062.
- [25] MUIR C A, WOOD C C G, CLIFTON-BLIGH R J, *et al.* Association of antithyroid antibodies in checkpoint inhibitor-associated thyroid immune-related adverse events[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): e1843-e1849.

(收稿日期: 2025-01-13; 修回日期: 2025-02-21; 编辑: 张翰林)