

# 免疫检查点抑制剂相关甲状腺不良事件的影响因素分析

李嘉玉<sup>1\*</sup>, 张千千<sup>2</sup>, 侯萌<sup>1</sup>, 张司棋<sup>1</sup>, 王可可<sup>1#</sup> (1. 中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001; 2. 南昌大学药学院, 南昌 330031)

中图分类号 R979.5; R581 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)03-0341-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.03.14



**摘要** 目的 为促进临床合理使用免疫检查点抑制剂(ICI)提供参考。方法 收集2020年1月1日至2023年12月31日于某院接受ICI治疗的患者的电子病历信息,根据患者是否发生甲状腺的免疫相关不良事件(irAE),将其分为甲状腺irAE组(又分为临床甲减、临床甲亢、亚临床甲减、亚临床甲亢4个亚组)和非甲状腺irAE组。采用单因素、多因素Logistic回归法分析ICI相关甲状腺不良事件的影响因素。结果 共纳入382例接受了ICI治疗的患者,其中甲状腺irAE组共137例(占35.9%),非甲状腺irAE组共245例(占64.1%)。经单因素分析筛选后,由多因素Logistic回归分析结果可知,ICI联合放疗与甲状腺irAE的发生呈正相关[优势比(OR)=2.157,95%置信区间(CI)(1.144,4.066), $P<0.05$ ],肺鳞癌与甲状腺irAE的发生呈负相关[OR=0.600,95%CI(0.369,0.975), $P<0.05$ ]。在各种甲状腺irAE中,鼻咽恶性肿瘤与免疫相关临床甲亢的发生呈正相关[OR=4.678,95%CI(1.149,19.042), $P<0.05$ ];ICI联合放疗[OR=2.622,95%CI(1.227,5.603), $P<0.05$ ]、肺腺癌[OR=2.013,95%CI(1.078,3.759), $P<0.05$ ]与免疫相关亚临床甲亢的发生呈正相关;年龄与免疫相关临床甲减的发生呈负相关[OR=0.944,95%CI(0.896,0.995), $P<0.05$ ];年龄[OR=0.963,95%CI(0.932,0.994), $P<0.05$ ]、ICI联合化疗[OR=0.332,95%CI(0.137,0.802), $P<0.05$ ]与免疫相关亚临床甲减的发生呈负相关。结论 接受ICI治疗的患者中,年轻的患者更易发生甲状腺irAE。ICI联合化疗的患者更不容易发生亚临床甲减,而联合放疗会显著增加甲状腺irAE的发生风险。

**关键词** 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件;甲状腺;影响因素;PD-1/PD-L1抑制剂

## Analysis of factors influencing immune checkpoint inhibitor-related thyroid adverse reactions

LI Jiayu<sup>1</sup>, ZHANG Qianqian<sup>2</sup>, HOU Meng<sup>1</sup>, ZHANG Siqi<sup>1</sup>, WANG Keke<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. College of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To provide reference for rational clinical use of immune checkpoint inhibitor (ICI). **METHODS** Electronic medical record information of patients who received ICI treatment from January 1st 2020 to December 31st 2023 at a certain hospital was collected. Patients were divided into thyroid immune-related adverse event (irAE) group (subdivided into clinical hypothyroidism, clinical hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, and subclinical hyperthyroidism subgroups) and non-thyroid irAE group based on whether they experienced immune-induced thyroid irAE. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were employed to analyze the influencing factors of ICI-related thyroid adverse events. **RESULTS** A total of 382 patients who received ICI treatment were included, with 137 cases in the thyroid irAE group (accounting for 35.9%) and 245 cases in the non-thyroid irAE group (accounting for 64.1%). Multivariate Logistic regression analysis, following univariate screening, revealed that ICI combined with radiotherapy was positively associated with the occurrence of thyroid irAE [odds ratio (OR)=2.157, 95% confidence interval (CI) (1.144, 4.066),  $P<0.05$ ], while lung squamous cell carcinoma was negatively associated with the occurrence of thyroid irAE [OR=0.600, 95%CI (0.369, 0.975),  $P<0.05$ ]. Among various thyroid irAE, nasopharyngeal malignancy was positively associated with the occurrence of immune-related clinical hyperthyroidism [OR=4.678, 95%CI (1.149, 19.042),  $P<0.05$ ]; ICI combined with radiotherapy [OR=2.622, 95%CI (1.227, 5.603),  $P<0.05$ ] and lung adenocarcinoma [OR=2.013, 95%CI (1.078, 3.759),  $P<0.05$ ] were positively associated with the occurrence of immune-related subclinical hyperthyroidism. Age was negatively associated with the occurrence of immune-related

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: lijiaayu0902@163.com

# 通信作者 副主任药师, 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: wwkcc@163.com

clinical hypothyroidism [OR=0.944, 95%CI (0.896, 0.995),  $P<0.05$ ]; age [OR=0.963, 95%CI (0.932, 0.994),  $P<0.05$ ] and ICI combined with chemotherapy [OR=0.332, 95%CI (0.137, 0.802),  $P<0.05$ ] were negatively associated with the occurrence of immune-related subclinical hypothyroidism. **CONCLUSIONS** Among patients receiving ICI treatment, younger patients are more prone to thyroid irAE. Patients receiving ICI combined with chemotherapy are less likely to experience subclinical hypothyroidism, while ICI combined with radiotherapy significantly increases the risk of thyroid adverse events.

**KEYWORDS** immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; thyroid; influencing factors; PD-1/PD-L1 inhibitor

在过去的10年中,癌症免疫治疗的蓬勃发展和所取得的成就为许多预后不良的恶性肿瘤的临床治疗提供了新的途径。其中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是肿瘤免疫治疗中一类创新性的药物,其能通过阻断抑制免疫反应的关键调节信号,抵消肿瘤微环境中的免疫抑制,从而使肿瘤反应性T细胞产生有效的抗癌反应<sup>[1]</sup>。这种抗癌效果迄今为止已在多种人类恶性肿瘤(如转移性黑色素瘤、肾细胞癌、头颈部肿瘤和非小细胞肺癌等)中得到证实<sup>[2-3]</sup>。然而,相比传统的化疗和靶向治疗,ICI的应用也给临床带来了新的治疗挑战。与其他疗法一样,使用ICI治疗可能导致不良事件的发生,这种与免疫治疗作用机制相关的不良事件通常被称为免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)<sup>[4]</sup>。常见的irAE累及诸多器官,主要包括甲状腺、胃肠道、内分泌腺、皮肤和肝脏等,其中甲状腺是最常受ICI中代表性药物程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂影响的内分泌器官,甲状腺功能障碍是较常见的irAE之一<sup>[5]</sup>。尽管甲状腺irAE的严重程度通常较低,但鉴于其发展与ICI治疗的预后密切相关,因此在开始ICI治疗之前,有必要明确甲状腺irAE的风险<sup>[6]</sup>。鉴于此,本研究分析了某院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗患者发生甲状腺irAE的情况及其潜在的影响因素,以期为临床实践提供参考,从而减少ICI相关甲状腺不良事件的发生,改善患者的预后和生活品质,减轻患者的负担。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集2020年1月1日至2023年12月31日于某院接受ICI治疗的患者电子病历信息,包括患者的基本信息[性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)],既往史(吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、糖尿病)、联合治疗史(联合手术、联合放疗、联合化疗)、恶性肿瘤类型[鼻咽恶性肿瘤、肺肉瘤样癌、肺鳞癌、肺腺癌、肝恶性肿瘤、食管恶性肿瘤、胃恶性肿瘤与其他(考虑到肺癌病例较多

而其余恶性肿瘤病例较少,为了保持数据的均一性,使偏差降低,因此对肺癌种类单独进行了划分)]、PD-1/PD-L1抑制剂种类(包括卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗与其他)、PD-1/PD-L1抑制剂治疗剂量。本研究方案已经中国医科大学附属第一医院医学科学研究伦理委员会审查通过,批件号为[2024]677号。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)患有经临床或病理组织学确诊的恶性肿瘤;(2)接受PD-1或PD-L1单抗药物治疗;(3)临床病历资料完整;(4)接受ICI治疗前留有可评估的基线资料。

本研究的排除标准为:(1)其他因素导致的甲状腺功能异常者;(2)使用ICI前已出现甲状腺功能异常者;(3)用药期间或用药后未行甲状腺功能检查者。

### 1.3 分组

根据患者是否发生免疫性甲状腺功能异常,将其分为甲状腺irAE组和非甲状腺irAE组。在甲状腺irAE组中,根据反映甲状腺功能的指标促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)的异常情况,可进一步分为:(1)临床甲减组(与正常值比较, TSH升高, FT3和FT4降低);(2)临床甲亢组(与正常值比较, TSH降低, FT3和FT4升高);(3)亚临床甲减组(与正常值比较, TSH升高, FT3和FT4不变);(4)亚临床甲亢组(与正常值比较, TSH降低, FT3和FT4不变)。

### 1.4 统计学方法

使用PASS 15.0软件估算研究所需样本量,根据医院样本情况设定甲状腺irAE组和非甲状腺irAE组患者比例分别为35%和65%,  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.8$ , 选取估算结果中的最大样本量作为所需样本量。使用Excel 2021软件对患者基本信息、用药相关信息及不良事件发生情况进行分布统计,采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$

检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。对结局指标进行单因素、多因素Logistic回归分析,相关性以校正后的优势比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示。

## 2 结果

### 2.1 患者筛选流程与基本信息

根据PASS 15.0软件估算的样本量可得, $N_1=137$ (甲状腺irAE组), $N_2=243$ (非甲状腺irAE组),总共需要招募380例受试者。2020年1月至2023年12月共有717例患者于该院接受ICI治疗,根据纳入与排除标准筛选后,最终纳入382例患者。其中,甲状腺irAE组患者共137例,占35.9%;非甲状腺irAE组患者共245例,占64.1%。甲状腺irAE组中,接受ICI治疗后发生甲状腺irAE的时间为63(35, 160)d,发生irAE的平均时间为18周;分别有19、54、12、52例表现为临床甲亢、亚临床甲亢、临床甲减、亚临床甲减(分别占13.9%、39.4%、8.8%、38.0%)。患者基本信息见表1。

表1 两组患者的基本信息

| 基本特征                                   | 甲状腺irAE组<br>(n=137) | 非甲状腺irAE组<br>(n=245) | $\chi^2/t/U$ | $P$   |
|--|---------------------|----------------------|--------------|-------|
| 男性/例(%)                                | 111(81.0)           | 206(84.1)            | 0.230        | 0.632 |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁                 | 61.00±9.52          | 62.96±7.94           | -1.592       | 0.034 |
| 吸烟史/例次(%)                              | 57(41.6)            | 120(49.0)            | 1.374        | 0.242 |
| 饮酒史/例次(%)                              | 33(24.1)            | 71(29.0)             | 0.625        | 0.430 |
| 高血压/例次(%)                              | 24(17.5)            | 65(26.5)             | 3.049        | 0.082 |
| 冠心病/例次(%)                              | 6(4.4)              | 15(6.1)              | 0.514        | 0.476 |
| 糖尿病/例次(%)                              | 9(6.6)              | 31(12.7)             | 3.469        | 0.067 |
| 肥胖(BMI≥28 kg/m <sup>2</sup> )/例次(%)    | 11(8.0)             | 16(6.5)              | 0.300        | 0.584 |
| 联合治疗/例次(%)                             |                     |                      |              |       |
| 联合手术                                   | 30(21.9)            | 36(14.7)             | 3.190        | 0.076 |
| 联合放疗                                   | 26(19.0)            | 22(9.0)              | 7.995        | 0.006 |
| 联合化疗                                   | 121(88.3)           | 230(93.9)            | 3.638        | 0.060 |
| 恶性肿瘤类型/例(%)                            |                     |                      |              |       |
| 鼻咽恶性肿瘤                                 | 9(6.6)              | 6(2.4)               | 3.954        | 0.056 |
| 肺鳞癌                                    | 33(24.1)            | 88(35.9)             | 5.683        | 0.018 |
| 肺肉瘤样癌                                  | 5(3.6)              | 7(2.9)               | 0.181        | 0.698 |
| 肺腺癌                                    | 44(32.1)            | 74(30.2)             | 0.151        | 0.698 |
| 肝恶性肿瘤                                  | 13(9.5)             | 14(5.7)              | 1.906        | 0.172 |
| 食管恶性肿瘤                                 | 11(8.0)             | 27(11.0)             | 0.878        | 0.351 |
| 胃恶性肿瘤                                  | 12(8.8)             | 15(6.1)              | 0.930        | 0.337 |
| 其他肿瘤                                   | 10(7.3)             | 14(5.7)              | 0.375        | 0.541 |
| PD-1/PD-L1抑制剂种类/例(%)                   |                     |                      |              |       |
| 卡瑞利珠单抗                                 | 24(17.5)            | 47(19.2)             | 0.161        | 0.688 |
| 帕博利珠单抗                                 | 1(0.7)              | 2(0.8)               | 0.008        | 0.927 |
| 特瑞普利单抗                                 | 6(4.4)              | 6(2.4)               | 1.076        | 0.306 |
| 替雷利珠单抗                                 | 38(27.7)            | 85(34.7)             | 1.948        | 0.164 |
| 信迪利单抗                                  | 66(48.2)            | 104(42.4)            | 1.167        | 0.280 |
| 其他PD-1/PD-L1抑制剂                        | 2(1.5)              | 1(0.4)               | 1.247        | 0.296 |
| PD-1/PD-L1抑制剂治疗剂量( $\bar{x}\pm s$ )/mg | 201.42±92.15        | 191.63±91.29         | -2.073       | 0.347 |

注:两组均有部分患者合并多种基础疾病或治疗方式,故基础疾病或联合治疗例次数的合计值大于患者实际例数。

### 2.2 单因素分析结果

以非甲状腺irAE组作为对照组的单因素分析结果显示,年龄( $P<0.05$ )、联合放疗( $P<0.01$ )、肺鳞癌( $P<0.05$ )与甲状腺irAE的发生显著相关。亚组分析中,鼻咽恶性肿瘤( $P<0.05$ )与免疫相关临床甲亢显著相关;联合放疗( $P<0.01$ )、肺腺癌( $P<0.05$ )与免疫相关亚临床甲亢显著相关;年龄( $P<0.05$ )、联合放疗( $P<0.05$ )、其他PD-1/PD-L1抑制剂( $P<0.05$ )与免疫相关临床甲减显著相关;年龄( $P<0.01$ )、联合手术( $P<0.05$ )、联合化疗( $P<0.001$ )、肝恶性肿瘤( $P<0.01$ )与免疫相关亚临床甲减显著相关。结果见表2。

### 2.3 多因素Logistic分析结果

多因素Logistic分析结果显示,联合放疗、肺鳞癌与甲状腺irAE显著相关。其中,联合放疗( $OR>1, P<0.05$ )与甲状腺irAE的发生呈正相关,肺鳞癌与甲状腺irAE的发生呈负相关( $OR<1, P<0.05$ )。

在各种甲状腺irAE中,鼻咽恶性肿瘤( $OR>1, P<0.05$ )与免疫相关临床甲亢的发生呈正相关;联合放疗( $OR>1, P<0.05$ )、肺腺癌( $OR>1, P<0.05$ )与免疫相关亚临床甲亢的发生呈正相关;年龄( $OR<1, P<0.05$ )与免疫相关临床甲减的发生呈负相关;年龄( $OR<1, P<0.05$ )、联合化疗( $OR<1, P<0.05$ )与免疫相关亚临床甲减的发生呈负相关。结果见表3。

## 3 讨论

尽管内分泌不良事件目前已被公认为是ICI治疗过程中较为常见的irAE之一,但其相较于传统治疗手段常见的肝肾毒性以及生物制品典型的免疫原性和免疫毒性等,尚未受到足够的重视。在相关文献中,垂体炎、甲状腺功能异常、胰岛素依赖型糖尿病以及原发性肾上腺皮质功能减退症等内分泌系统并发症,已被详细记录为ICI治疗所诱发的显著irAE<sup>[6]</sup>。与其他irAE不同,内分泌系统的紊乱往往是不可逆转的,需要患者终身服用药物,甚至会导致患者死亡<sup>[7]</sup>。因此,ICI治疗前的常规筛查和风险评估是ICI相关甲状腺毒性管理中重要的环节,有助于临床筛选高风险因素和特殊人群,进行早期识别和干预,以减少或避免ICI相关甲状腺不良事件的发生<sup>[8]</sup>。

本研究以ICI中的代表性药物PD-1/PD-L1抑制剂为研究对象,考察ICI相关甲状腺不良事件的影响因素,结果显示,接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者中,联合放疗的患者发生甲状腺不良事件的风险显著增加( $OR=2.157, P<0.05$ )。其中,联合放疗的患者发生亚临床甲亢的风险是未联合放疗患者的2.622倍( $OR=$

表2 甲状腺irAE的单因素分析结果

| 自变量                      | 甲状腺总体不良事件            |       | 临床甲亢组                  |       | 亚临床甲亢组               |       | 临床甲减组                  |       | 亚临床甲减组               |        |
|--------------------------|----------------------|-------|------------------------|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|----------------------|--------|
|                          | OR(95%CI)            | P     | OR(95%CI)              | P     | OR(95%CI)            | P     | OR(95%CI)              | P     | OR(95%CI)            | P      |
| 性别                       | 0.874(0.504, 1.515)  | 0.632 | 1.099(0.311, 3.885)    | 0.884 | 1.029(0.476, 2.226)  | 0.941 | 0.604(0.159, 2.294)    | 0.459 | 0.840(0.398, 1.775)  | 0.648  |
| 年龄                       | 0.974(0.951, 0.998)  | 0.034 | 0.972(0.927, 1.019)    | 0.241 | 1.263(0.709, 2.248)  | 0.428 | 0.939(0.892, 0.989)    | 0.017 | 0.959(0.930, 0.989)  | 0.009  |
| 吸烟史                      | 0.777(0.510, 1.185)  | 0.242 | 1.045(0.415, 2.631)    | 0.926 | 1.294(0.727, 2.302)  | 0.381 | 0.223(0.048, 1.031)    | 0.055 | 0.627(0.342, 1.147)  | 0.130  |
| 饮酒史                      | 0.825(0.512, 1.329)  | 0.430 | 0.952(0.334, 2.713)    | 0.927 | 0.926(0.481, 1.782)  | 0.817 | 1.350(0.398, 4.582)    | 0.630 | 0.684(0.337, 1.387)  | 0.292  |
| 高血压                      | 0.631(0.376, 1.061)  | 0.082 | 1.557(0.574, 4.223)    | 0.384 | 0.530(0.240, 1.170)  | 0.116 | 1.676(0.493, 5.704)    | 0.408 | 0.470(0.204, 1.084)  | 0.077  |
| 冠心病                      | 0.702(0.266, 1.854)  | 0.476 | 1.017(0.129, 8.006)    | 0.963 | 1.013(0.288, 3.563)  | 0.984 | 1.591(0.196, 12.941)   | 0.664 | 0.304(0.040, 2.314)  | 0.250  |
| 糖尿病                      | 0.485(0.224, 1.052)  | 0.067 | 1.006(0.224, 4.524)    | 0.994 | 0.463(0.137, 1.557)  | 0.213 | 0.772(0.097, 6.138)    | 0.806 | 0.485(0.144, 1.634)  | 0.243  |
| BMI≥28 kg/m <sup>2</sup> | 1.250(0.563, 2.775)  | 0.584 | 1.591(0.348, 7.276)    | 0.550 | 1.061(0.352, 3.197)  | 0.916 | NA                     | 0.990 | 1.489(0.538, 4.124)  | 0.443  |
| 联合手术                     | 1.628(0.951, 2.787)  | 0.076 | 1.295(0.416, 4.033)    | 0.656 | 0.951(0.440, 2.055)  | 0.898 | 0.956(0.205, 4.469)    | 0.955 | 2.218(1.135, 4.334)  | 0.020  |
| 联合放疗                     | 2.374(1.288, 4.377)  | 0.006 | 0.374(0.049, 2.864)    | 0.343 | 2.654(1.298, 5.429)  | 0.007 | 3.705(1.071, 12.812)   | 0.039 | 1.318(0.579, 3.001)  | 0.510  |
| 联合化疗                     | 0.493(0.236, 1.032)  | 0.060 | 0.738(0.163, 3.353)    | 0.694 | 2.522(0.584, 10.889) | 0.215 | 0.971(0.121, 7.776)    | 0.978 | 0.240(0.108, 0.538)  | <0.001 |
| 使用卡瑞利珠单抗                 | 0.895(0.520, 1.540)  | 0.688 | 0.233(0.031, 1.771)    | 0.159 | 0.778(0.403, 1.500)  | 0.716 | 0.872(0.187, 4.072)    | 0.862 | 1.050(0.499, 2.208)  | 0.898  |
| 使用帕博利珠单抗                 | 0.893(0.080, 9.943)  | 0.927 | 10.028(0.868, 115.820) | 0.065 | NA                   | 0.987 | NA                     | 0.992 | NA                   | 0.987  |
| 使用特瑞普利单抗                 | 1.824(0.577, 5.770)  | 0.306 | NA                     | 0.990 | 1.223(0.261, 5.741)  | 0.799 | 2.967(0.351, 25.047)   | 0.318 | 2.184(0.571, 8.346)  | 0.254  |
| 使用替雷利珠单抗                 | 0.723(0.457, 1.141)  | 0.164 | 1.242(0.477, 3.237)    | 0.657 | 0.962(0.518, 1.787)  | 0.903 | 0.185(0.024, 1.448)    | 0.108 | 0.667(0.342, 1.300)  | 0.234  |
| 使用信迪利单抗                  | 1.260(0.828, 1.918)  | 0.280 | 1.410(0.560, 3.552)    | 0.466 | 0.997(0.559, 1.780)  | 0.993 | 1.778(0.554, 5.705)    | 0.333 | 1.181(0.658, 2.122)  | 0.577  |
| 使用其他PD-1/PD-L1抑制剂        | 3.615(0.325, 40.233) | 0.296 | NA                     | 0.999 | NA                   | 0.999 | 16.727(1.409, 198.597) | 0.026 | 3.216(0.286, 36.110) | 0.344  |
| 鼻咽恶性肿瘤                   | 2.801(0.975, 8.044)  | 0.056 | 5.484(1.407, 21.384)   | 0.014 | 0.932(0.204, 4.250)  | 0.927 | 2.312(0.279, 19.175)   | 0.438 | 1.622(0.442, 5.956)  | 0.466  |
| 肺肉瘤样癌                    | 1.288(0.401, 4.138)  | 0.671 | 1.778(0.217, 14.535)   | 0.591 | 3.200(0.929, 11.021) | 0.065 | NA                     | 0.990 | NA                   | 0.983  |
| 肺鳞癌                      | 0.566(0.354, 0.906)  | 0.018 | 0.760(0.268, 2.162)    | 0.607 | 0.507(0.252, 1.022)  | 0.057 | 1.081(0.319, 3.662)    | 0.900 | 0.685(0.351, 1.337)  | 0.268  |
| 肺腺癌                      | 1.093(0.697, 1.716)  | 0.698 | 1.324(0.508, 3.454)    | 0.566 | 1.820(1.009, 3.282)  | 0.047 | 0.197(0.025, 1.541)    | 0.121 | 0.714(0.366, 1.395)  | 0.324  |
| 肝恶性肿瘤                    | 1.730(0.788, 3.796)  | 0.172 | NA                     | 0.990 | 0.745(0.216, 2.565)  | 0.641 | 1.203(0.149, 9.682)    | 0.862 | 3.628(1.533, 8.585)  | 0.003  |
| 食管恶性肿瘤                   | 0.705(0.338, 1.469)  | 0.351 | 1.069(0.237, 4.813)    | 0.931 | 0.912(0.340, 2.450)  | 0.855 | 1.856(0.391, 8.801)    | 0.436 | 0.327(0.076, 5.006)  | 0.132  |
| 胃恶性肿瘤                    | 1.472(0.668, 3.242)  | 0.337 | 0.720(0.092, 5.609)    | 0.754 | 1.745(0.216, 2.565)  | 0.641 | 2.760(0.573, 13.287)   | 0.205 | 1.919(0.736, 6.025)  | 0.183  |
| 其他肿瘤                     | 1.299(0.561, 3.009)  | 0.541 | NA                     | 0.998 | 0.860(0.247, 2.988)  | 0.812 | 1.372(0.170, 11.091)   | 0.767 | 2.261(0.853, 5.990)  | 0.101  |
| PD-1/PD-L1抑制剂治疗剂量        | 1.001(0.999, 1.003)  | 0.347 | 1.000(0.995, 1.005)    | 0.984 | 1.000(1.000, 1.001)  | 0.972 | 1.001(0.996, 1.005)    | 0.816 | 1.001(0.999, 1.004)  | 0.250  |

NA: 置信区间过大导致无具体值。

表3 甲状腺irAE的多因素Logistic回归分析结果

| 因变量       | 影响因素            | β      | 标准误   | Wald  | OR(95%CI)            | P     |
|-----------|-----------------|--------|-------|-------|----------------------|-------|
| 甲状腺总体不良事件 | 年龄              | -0.023 | 0.013 | 3.038 | 0.978(0.953, 1.003)  | 0.081 |
|           | 联合放疗            | 0.769  | 0.324 | 5.643 | 2.157(1.144, 4.066)  | 0.018 |
|           | 肺鳞癌             | -0.511 | 0.248 | 4.253 | 0.600(0.369, 0.975)  | 0.039 |
| 临床甲亢组     | 鼻咽恶性肿瘤          | 1.543  | 0.716 | 4.640 | 4.678(1.149, 19.042) | 0.031 |
| 亚临床甲亢组    | 联合放疗            | 0.964  | 0.388 | 6.186 | 2.622(1.227, 5.603)  | 0.013 |
|           | 肺腺癌             | 0.699  | 0.319 | 4.816 | 2.013(1.078, 3.759)  | 0.028 |
| 临床甲减组     | 年龄              | -0.058 | 0.027 | 3.425 | 0.944(0.896, 0.995)  | 0.032 |
|           | 联合放疗            | 1.145  | 0.646 | 2.515 | 3.144(0.885, 11.161) | 0.076 |
|           | 其他PD-1/PD-L1抑制剂 | 2.152  | 1.453 | 2.194 | 2.886(0.779, 10.693) | 0.113 |
| 亚临床甲减组    | 年龄              | -0.038 | 0.017 | 5.318 | 0.963(0.932, 0.994)  | 0.021 |
|           | 联合手术            | 0.638  | 0.360 | 3.138 | 1.892(0.934, 3.832)  | 0.077 |
|           | 联合化疗            | -1.103 | 0.450 | 6.001 | 0.332(0.137, 0.802)  | 0.014 |
|           | 肝恶性肿瘤           | 0.759  | 0.489 | 2.407 | 2.137(0.819, 5.577)  | 0.121 |

2.622,  $P < 0.05$ )。放疗可能会对放疗部位周围的组织和器官如甲状腺造成损伤,这种损伤可能会影响甲状腺的功能,导致激素水平的变化;除此之外,ICI治疗和放疗都可能通过导致免疫原性细胞死亡来诱导和激活免疫反应,将非免疫原性肿瘤完全或部分转化为免疫原性肿瘤,同时,放疗诱导细胞死亡产生的分子信号和炎症细胞因子,促进了树突状细胞向T细胞释放抗原<sup>[9-10]</sup>。因此,合并放疗的患者更容易发生甲状腺irAE。此外,本研究中联合化疗的患者更不容易发生亚临床甲减( $OR = 0.332, P < 0.05$ ),与一些研究的观点基本一致<sup>[11-12]</sup>,这可能是因为化疗后患者的体液免疫或细胞免

疫处于抑制状态,肿瘤负荷降低,从而不易发生甲状腺不良事件<sup>[13]</sup>。

本研究结果还显示,肿瘤类型为鼻咽恶性肿瘤的患者用药后更容易发生临床甲亢( $OR = 4.678, P < 0.05$ ),肺腺癌患者用药后更容易发生亚临床甲亢( $OR = 2.013, P < 0.05$ ),而肺鳞癌患者用药后更不容易发生甲状腺irAE( $OR = 0.600, P < 0.05$ )。出现这种差异的内部机制还有待进一步研究。此外,本研究中年龄较小是用药后发生临床甲减和亚临床甲减的危险因素,这一发现与该领域目前最大的队列研究结论一致<sup>[14]</sup>,并且相关指南中也提到了ICI引发的甲状腺损伤易发于年龄较小的群体<sup>[15]</sup>。

根据上述分析结果,建议在开始ICI治疗之前,临床医生应完成所有拟应用ICI患者的基线评估,并根据评估结果选择治疗方案<sup>[16]</sup>。临床应用ICI时,针对较为年轻的患者,在联合放疗时应警惕甲状腺不良事件的发生,尽早筛查、密切监测、及时干预;而ICI联合化疗或许有助于减少用药后甲状腺不良事件的发生。

本研究仍存在一些局限性,例如单中心研究可能无法完全代表所有患者群体,样本量相对较小可能影响结果的可靠性,以及缺乏对潜在混杂因素的调整等。为了进一步提高研究的准确性和临床应用价值,后续可进行

多中心、大样本的前瞻性研究,严格控制混杂因素;同时,应收集更全面的患者信息,以评估甲状腺 irAE 的严重程度。此外,未来的研究还可以进一步探索上述各项影响因素的潜在机制,以及如何通过个体化治疗策略来优化 ICI 治疗的安全性和有效性,促进临床合理用药。

### 参考文献

[1] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16:223-249.

[2] SHIRAVAND Y, KHODADADI F, KASHANI S M A, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(5):3044-3060.

[3] TANG Q, CHEN Y, LI X J, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:964442.

[4] NAIMI A, MOHAMMED R N, RAJI A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):44.

[5] JOHNSON D B, NEBHAN C A, MOSLEHI J J, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4):254-267.

[6] CHANG L S, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1):17-65.

[7] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):38.

[8] ELIA G, FERRARI S M, GALDIERO M R, et al. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1):101370.

[9] JAROSZ-BIEJ M, SMOLARCZYK R, CICHÓN T, et al. Tumor microenvironment as a “game changer” in cancer radiotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3212.

[10] ZHOU S J, ZHU M, WEI X, et al. Low-dose radiotherapy

synergizes with iRGD-antiCD3-modified T cells by facilitating T cell infiltration[J]. *Radiother Oncol*, 2024, 194:110213.

[11] 叶强. 免疫检查点抑制剂相关甲状腺不良事件的回顾性研究[D]. 广州:广州医科大学, 2022.

YE Q. Retrospective study on thyroid adverse events related to inhibitors at immune checkpoints[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2022.

[12] YU W D, SUN G, LI J, et al. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452:66-70.

[13] SAKATA Y, KAWAMURA K, ICHIKADO K, et al. The association between tumor burden and severe immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients responding to immune-checkpoint inhibitor treatment[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130:159-161.

[14] MUIR C A, CLIFTON-BLIGH R J, LONG G V, et al. Thyroid immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9):e3704-e3713.

[15] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组, 杨涛, 赵家军. 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.

Immunoendocrinology Group of Chinese Society of Endocrinology, YANG T, ZHAO J J. Expert consensus on immune-related adverse reactions of endocrine system caused by immune checkpoint inhibitors: 2020[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2021, 37(1):1-16.

[16] 吴永忠, 吴绮楠, 蒲丹岚, 等. 免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应急症处理中国专家共识[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(1):1-12.

WU Y Z, WU Q N, PU D L, et al. Chinese expert consensus on immune checkpoint inhibitors induced emergency management of endocrine adverse reactions[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2023, 48(1):1-12.

(收稿日期:2024-07-18 修回日期:2024-12-30)

(编辑:胡晓霖)