临床研究

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.14
文章编号：2095-1264(2025)02-0252-07

基于倾向性评分匹配的PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件危险因素分析★

汪祝青[1]，吴怡青[2]，朱忠华[1*]
（黄山市人民医院[1]药剂科，[2]肿瘤科，安徽 黄山，245000）

摘要：目的 分析PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件的危险因素，为降低相关不良事件风险提供依据。**方法** 回顾性分析2020年1月至2023年10月接受PD-1抑制剂治疗的252例住院患者临床资料，其中甲状腺不良事件组106例，甲状腺正常组146例。采用1∶1倾向性评分匹配（PSM）平衡组间混杂因素，通过Logistic回归分析筛选危险因素。**结果** 甲状腺不良事件发生率为42.1%（106/252），其中20.7%（22/106）出现明显临床症状，2例（1.9%）需暂停治疗。PSM成功匹配78对病例，单因素分析显示两组间合并其他疾病史、联合化疗及联合靶向治疗比较，差异有统计学意义（P<0.05）。多因素Logistic回归分析显示，合并其他疾病史、联合化疗及联合靶向治疗为PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件的危险因素（P<0.05）。**结论** 尽管PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件多为轻症，且多数不影响治疗进程，但对合并其他疾病史、联合化疗和联合TKI类靶向药物的患者，应加强甲状腺功能监测。

关键词： PD-1抑制剂；甲状腺不良事件；倾向性评分匹配；混杂因素；危险因素
中图分类号： R730.51；R730.6　**文献标识码：** A

Analysis of risk factors of PD-1 inhibitor-associated thyroid adverse events based on propensity score matching★

WANG Zhuqing[1], WU Yiqing[2], ZHU Zhonghua[1]*
([1]Department of Pharmacy, [2]Department of Oncology, Huangshan People's Hospital, Huangshan, 245000, Anhui, China)

Abstract: Objective To analyze the risk factors of PD-1 inhibitor-related thyroid adverse events, so as to provide a basis for reducing the risk of related adverse events. **Methods** A total of 252 hospitalized patients who received PD-1 inhibitors from January 2020 to October 2023 were included, comprising 106 cases with thyroid adverse events and 146 cases with normal thyroid function. A 1∶1 propensity score matching (PSM) was used to balance confounding factors between groups, and logistic regression analysis was performed to identify risk factors. **Results** The incidence of thyroid adverse events was 42.1% (106/252), with 20.7% (22/106) presenting significant clinical symptoms, and 2 cases (1.9%) requiring temporary treatment discontinuation. After PSM, 78 matched case pairs were successfully analyzed. Univariate analysis showed significant differences between the two groups in terms of comorbidities, concurrent chemotherapy, and concurrent targeted therapy (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis revealed that the comorbidities, concurrent chemotherapy, and concurrent targeted therapy were independent risk factors for PD-1 inhibitor-associated thyroid adverse events (P<0.05). **Conclusion** Although PD-1 inhibitor-related thyroid adverse events are mostly mild and rarely disrupt treatment, patients with comorbidities, those receiving concurrent chemotherapy, or those treated with TKI-based targeted therapy require enhanced thyroid function monitoring.

Keywords: PD-1 inhibitors; Thyroid adverse event; Propensity score matching; Confounding factors; Risk factors

★基金项目：2023年安徽省临床医学研究转化专项项目（202304295107020090）。
作者简介：汪祝青，女，主管药师，研究方向为临床药学。
*通信作者：朱忠华，男，主任药师，研究方向为临床药学。

0 前言

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)作为肿瘤免疫治疗的重要突破,主要通过靶向细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)及程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)或其配体程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)通路激活抗肿瘤免疫应答。然而,ICIs在发挥抗肿瘤作用的同时,也可能导致免疫细胞过度活化,进而引发机体自身免疫损伤,即免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)[1]。这些不良事件给肿瘤患者带来了不同程度的痛苦和心理负担,严重者甚至可能危及生命。甲状腺损伤是ICIs治疗中最常见的内分泌系统irAEs,尤其在PD-1抑制剂治疗过程中更为多见[1-2]。ICIs引起的甲状腺损伤症状多为非特异性,多数患者无明显症状或症状较轻,且容易与肿瘤本身的症状混淆,常见的表现包括乏力、疲劳等[1,3]。这种症状的非特异性增加了严重甲状腺不良事件的风险,因此需要特别关注PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件的发生风险。本研究采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)方法,将发生甲状腺不良事件的患者与甲状腺功能正常的患者进行匹配后,分析PD-1抑制剂相关甲状腺功能损伤的危险因素,旨在降低恶性肿瘤患者特别是非甲状腺恶性肿瘤患者发生不可逆甲状腺不良事件的风险,从而改善其预后。

1 资料与方法

1.1 病例来源

通过临床药学管理系统(四川美康医药软件研究开发有限公司)调取黄山市人民医院2020年1月至2023年10月期间所有接受PD-1抑制剂治疗的住院患者病历资料(抽样率为100%)。通过医院电子病历系统采集以下数据:(1)患者基线特征(年龄、性别等);(2)治疗信息(用药方案、疗程等);(3)irAEs发生情况及处理措施;(4)甲状腺功能相关实验室检测指标。通过回顾性分析恶性肿瘤患者接受PD-1抑制剂治疗后甲状腺不良事件的临床特点,探讨其可能的危险因素。本院临床应用的PD-1抑制剂包括卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗和信迪利单抗,给药方案均为200 mg静脉输注,每3周1次(定义为1个治疗周期)。

纳入标准:(1)经病理学确诊的恶性肿瘤患者,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分为0~2分;(2)PD-1抑制剂治疗前甲状腺功能[促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)]及抗体检测结果均处于正常参考范围;(3)完成≥2个周期PD-1抑制剂规范治疗。排除标准:(1)治疗期间未检测甲状腺功能指标;(2)关键临床数据缺失;(3)既往有甲状腺疾病史,或PD-1抑制剂治疗前存在甲状腺功能异常(TSH、FT_3、FT_4超出正常范围)。

根据患者实验室指标和临床诊断,参照《甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(实践版·2019)》[4]、《甲状腺功能减退症基层诊疗指南(实践版·2019)》[5]及2020版专家共识[1],将PD-1抑制剂治疗恶性肿瘤患者后出现的甲状腺不良事件分为以下四类:(1)甲状腺毒症(血清TSH水平降低,FT_4和/或FT_3水平升高);(2)亚临床甲状腺功能亢进(血清TSH水平降低,FT_4、FT_3水平正常);(3)原发性甲状腺功能减退(血清TSH水平升高,FT_4和/或FT_3水平降低);(4)亚临床甲状腺功能减退(血清TSH水平升高,FT_4、FT_3水平正常)。

按照上述纳入与排除标准,最终共纳入252例患者,根据甲状腺功能状态分为两组:甲状腺不良事件组(n=106)和甲状腺正常组(n=146)。本研究方案经黄山市人民医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2024-C-008)。

1.2 PSM

采用1∶1 PSM对两组进行病例对照匹配。匹配过程使用SPSS 22.0软件完成,设定卡钳值为0.1。匹配变量包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史及饮酒史。匹配成功后,通过电子病历系统采集所有入组病例的临床资料,涵盖诊断信息、用药记录及甲状腺功能五项指标[FT_3、FT_4、TSH、甲状腺过氧化物酶自身抗体(thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)]等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较行χ^2检验。将单因素分析中P<0.1的变量进一步纳入多因

素 Logistic 回归模型，计算比值比（odds ratio，OR）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI）。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺不良事件的临床特征

在 252 例接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中，106 例（42.1%）发生甲状腺不良事件。其中，甲状腺毒症 14 例（13.2%）、亚临床甲状腺功能亢进 4 例（3.8%）、原发性甲状腺功能减退 49 例（46.2%）、亚临床甲状腺功能减退 39 例（36.8%）。有 22 例（20.8%）患者出现临床症状，包括乏力（6 例）、纳差（5 例）、心动过缓（4 例）、声音嘶哑（3 例）、颜面水肿（2 例）、便秘（1 例）及呕吐（1 例）。10 例患者以甲状腺毒症为首发表现，并在 3~13 周后进展为甲状腺功能减退。因甲状腺不良事件，2 例患者暂停 PD-1 抑制剂治疗，33 例患者接受左甲状腺素钠（优甲乐）治疗。

2.2 倾向性评分匹配

本研究共成功匹配 156 例患者，其中甲状腺不良事件组 78 例，甲状腺正常组 78 例。采用标准化均数差（standardized mean difference，SMD）评估匹配变量的均衡性，若 SMD 绝对值<0.1，则认为组间协变量平衡良好。匹配后分析显示，年龄、性别、BMI、吸烟史及饮酒史的 SMD 绝对值均<0.1，表明两组基线特征均衡性良好（表 1）。

表 1 倾向性评分匹配前后两组患者一般情况比较 [例（%）]

Tab. 1 Comparison of characteristics between two groups before and after PSM [n (%)]

变量	匹配前		匹配后		SMD	
	甲状腺不良事件组（n=106）	甲状腺正常组（n=146）	甲状腺不良事件组（n=78）	甲状腺正常组（n=78）	匹配前	匹配后
年龄/岁	63.7±8.9	63.7±9.4	63.7±8.1	63.0±10.3	−0.064	0.072
男性	78（73.6）	122（83.6）	65（83.3）	62（79.5）	0.225	−0.087
BMI/（kg·m^{-2}）	21.3±4.4	20.7±3.2	21.1±2.0	20.6±2.8	0.140	0.096
吸烟史	76（71.7）	101（69.2）	53（67.9）	52（66.7）	−0.112	−0.076
饮酒史	94（88.70）	127（87.0）	68（87.2）	67（85.9）	−0.103	−0.086

2.3 PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件危险因素的单因素分析

基于文献报道，PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件的潜在危险因素包括原发肿瘤类型[6-7]、肿瘤分期[8]、合并其他疾病史[1]、联合化疗[8]、联合靶向治疗[6,9]、联合放疗[6,9]、联合手术治疗[10]及治疗周期[11-12]等。本研究对匹配后的两组患者进行上述变量的 χ^2 检验分析，结果显示，两组间合并其他疾病史、联合化疗及联合靶向治疗比较，差异均有统计学意义（P<0.05）（表 2）。

2.4 PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件危险因素的 Logistic 回归分析

将单因素分析中 P<0.1 的变量（包括合并其他疾病史、联合化疗、联合靶向治疗、治疗周期及联合手术）纳入多因素 Logistic 回归模型。采用逐步回归法筛选变量，引入检验水准 α=0.1。最终模型显示，合并其他疾病史（P=0.037）、联合化疗（P=0.001）及联合靶向治疗（P=0.018）是 PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件的独立危险因素（表 3）。

3 讨论

3.1 甲状腺不良事件的临床特征

3.1.1 甲状腺不良事件的发生率 本研究纳入 252 例接受 PD-1 抑制剂治疗的患者，中位治疗周期为 3 个周期，甲状腺不良事件发生率为 42.1%（106/252）。其中，甲状腺功能减退最为常见（19.4%，49/252），这一结果与程柳柳等[9]（42.0%）和魏芬芬等[8]（42.31%）的报道相近。Chalan 等[3]的系统综述显示，肿瘤免疫治疗相关甲状腺异常的总发生率为 39%，甲状腺功能减退发生率为 9%~40%，并指出 PD-1 单抗与甲状腺自身免疫风险显著相关。现有研究报道的 ICIs 相关甲状腺不良事件发生率存在差异，如刘雅娟等[13]回顾性研究显示，ICIs 相关甲状腺功能障碍发生率为 30.8%；宫雯雯等[6]报道，PD-1 抑制剂治疗后甲状腺损伤发生率为 29.8%；牛晓强等[14]研究显示，卡瑞利珠单抗相关甲状腺功能异常发生率为 31.0%（其中甲状腺功能减退 19.7%），均略低于本研究结果。值得注意的是，真实世界研究

表 2　PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件危险因素的单因素分析

Tab. 2　Univariate analysis of risk factors for thyroid adverse events associated with PD-1 inhibitors

自变量		甲状腺不良事件组（n=78）	甲状腺正常组（n=78）	χ^2/t	P
原发肿瘤类型	肺癌	40	44	1.696	0.638
	食管癌	15	11		
	肝癌	9	6		
	其他	14	17		
肿瘤分期	Ⅲ期	16	16	4.133	0.127
	Ⅳ期	62	58		
	其他	0	4		
合并其他疾病史	是	44	30	5.039	0.025
	否	34	48		
联合化疗	是	68	56	5.661	0.017
	否	10	22		
联合靶向治疗	是	37	24	4.549	0.033
	否	41	54		
联合放疗	是	13	16	0.381	0.537
	否	65	62		
联合手术治疗	是	15	25	3.362	0.067
	否	63	53		
ICIs	信迪利单抗	26	30	1.058	0.589
	卡瑞利珠单抗	33	34		
	替雷利珠单抗	19	14		
治疗周期	（$\bar{x} \pm s$）/次	3.6±2.1	5.4±2.5	4.837	<0.001

表 3　PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件危险因素的 Logistic 回归分析

Tab. 3　Multivariate logistic regression analysis of risk factors for thyroid adverse events associated with PD-1 inhibitors

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P	OR	95% CI
合并其他疾病史	0.801	0.384	4.346	0.037	2.229	1.049~4.734
联合化疗	1.796	0.540	11.056	0.001	6.026	2.090~17.373
联合靶向治疗	0.941	0.399	5.565	0.018	2.563	1.173~5.600
治疗周期	0.274	0.200	1.888	0.169	1.315	0.890~1.945
联合手术	0.188	0.617	0.092	0.761	1.206	0.360~4.045
常量	−3.868	0.795	23.699	<0.001	0.021	

中，PD-1 单抗类药物相关甲状腺不良事件发生率普遍高于临床试验报道。如一项前瞻性研究显示，黑色素瘤患者 ICIs 相关甲状腺不良事件发生率为 3.2%，其中 PD-1 抑制剂治疗亚组甲状腺功能障碍发生率为 7.1%[15]。

本研究在判断甲状腺功能障碍时，仅依据甲状腺功能实验室指标检测结果，未纳入未测定甲状腺功能五项指标但出现症状的病例。同时，为确保研究数据的完整性，本研究仅纳入住院期间发生 PD-1 抑制剂相关甲状腺功能障碍的病例，并排除了基线 TSH 指标异常的病例。因此，本研究中甲状腺 irAEs 发生率较高，可能与其他研究的定义及筛选方法不同有关[13]。如观察性研究通常报告较高的甲状腺 irAEs 发生率，这可能是由于其纳入了亚临床甲状腺功能障碍，而在临床试验不良事件报告中，此类情况可能被忽视[2]。Osorio 等[16]在对 ICIs 相关甲状腺功能障碍进行系统回顾和荟萃分析时发现，由于甲状腺功能的临床表现较为微妙，在更大规模的临床试验中，甲状腺功能障碍可能存在漏报现象。此外，甲状腺 irAEs 发生率的差异还可能与各研究中

肿瘤类型、联合用药方案及随访时间的差异有关[14]。本研究进一步发现，不同类型的PD-1抑制剂导致的甲状腺不良事件发生率存在差异。信迪利单抗、替雷利珠单抗和卡瑞利珠单抗的甲状腺不良事件发生率分别为47.5%（28/59）、42.1%（40/95）和38.8%（38/98）。Li等[17]的研究结果表明，不同药物具有独特的毒性谱，药物之间的毒性反应存在较大差异，提示每种ICI均有其不同的毒性特征，临床实践中应关注个体化选择。甲状腺irAEs发生率的差异除了与不同ICIs本身的特性有关外，还可能受到研究设计和样本量差异的影响。因此，未来需要更多的临床数据来进一步证实相关结论。

3.1.2 甲状腺不良事件发生时间 本研究观察到甲状腺不良事件的平均发生时间为（3.6±2.1）个治疗周期，这一发现与其他研究结果基本吻合。如陈运旺等[7]真实世界研究显示，irAEs的中位发生时间为3.15个月（相当于4~6个治疗周期）；Lee等[18]研究指出，PD-1抑制剂相关甲状腺损伤多发生在2~4个治疗周期后的2个月左右，且呈现剂量相关性；周永召等[19]则报道，ICIs相关不良反应可发生于治疗全程，但以初始治疗的数周至数月最为常见。值得注意的是，Kassi等[15]发现部分患者在治疗后22~24个月才出现甲状腺功能减退。这些研究结果共同提示，对接受ICIs治疗的患者不仅需要短期监测，更应建立长期随访机制，持续评估其甲状腺功能状态。鉴于现有研究对甲状腺不良事件发生时间的报道存在一定差异，其确切发生规律仍需通过更大样本、更长时间随访的研究进一步阐明。

3.1.3 甲状腺不良事件的临床表现 本研究对106例发生甲状腺不良事件患者的临床特征分析显示，仅22例（20.8%）出现明显临床症状，其余84例（79.3%）为实验室检查发现的无症状性甲状腺功能异常。特别值得注意的是，14例甲状腺毒症患者中有10例（71.4%）在3~13周后进展为甲状腺功能减退，这与既往研究结果类似[20-22]。Lee等[18]研究显示，甲状腺毒症至甲状腺功能减退的平均转化时间为42 d（14~169 d）。在临床处理方面，仅2例（1.9%）患者因甲状腺不良事件暂停PD-1抑制剂治疗，其余无症状甲状腺功能异常患者仅需观察监测。研究数据表明，PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件以轻度至中度（1~2级）为主，主要表现为甲状腺功能减退，经左甲状腺素（优甲乐）治疗后均能继续原免疫治疗方案，未对肿瘤治疗进程造成显著影响[23]。

3.2 不良事件危险因素分析

本研究通过Logistic回归分析发现，PD-1抑制剂联合靶向药物治疗是甲状腺不良事件的危险因素（*OR*=2.563，*P*<0.05），而本研究使用的靶向药物主要为酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），这与既往研究结果类似。如叶强[10]研究证实，ICIs联合TKIs是发生甲状腺不良事件的危险因素；Tian等[24]的Meta分析显示，PD-1抑制剂联合靶向治疗会显著增加各级别甲状腺功能减退的发生率；Sbardella等[25]的研究也指出，TKIs可能是PD-1抑制剂治疗过程中发生甲状腺功能减退的主要危险因素。

本研究发现，PD-1抑制剂联合化疗同样会增加甲状腺不良事件的风险（*OR*=6.026，*P*<0.05）。本研究所涉及的化疗药物包括铂类、紫杉醇、培美曲塞、吉西他滨、替吉奥和卡培他滨等。Tian等[24]的Meta分析表明，无论单独使用还是联合其他抗肿瘤药物，PD-1/PD-L1抑制剂均会增加甲状腺功能障碍的风险，特别是甲状腺功能减退。然而，关于ICIs联合化疗与甲状腺不良事件的相关性，目前研究结果尚不一致。有研究显示，PD-1抑制剂治疗期间发生的甲状腺功能减退与既往化疗无显著相关性[25]；Matsuo等[26]针对非小细胞肺癌患者的研究也发现，PD-1抑制剂联合化疗组虽然早期免疫相关性肺炎发生率较低，但相关甲状腺不良事件发生率无明显差异。这些研究结果表明，ICIs联合化疗后甲状腺不良事件发生风险仍存在争议。尽管现有数据显示联合治疗主要增加1~2级甲状腺irAEs的发生率，但临床实践中仍需谨慎对待ICIs联合化疗或抗血管生成治疗方案。未来需要通过更大样本量的研究来进一步明确这些联合治疗方案与甲状腺不良事件的关系，为临床决策提供更可靠的循证依据[17]。

本研究通过多因素分析证实，合并其他疾病史是PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件的危险因素（*OR*=2.229，*P*<0.05），与国内外多项研究相吻合。中国医师协会相关专家明确指出，基础合并症不仅会增加irAEs的发生风险，还可能加重原有疾病[27]，因此建议在启动ICIs治疗前应对活动性基础疾病进行专科评估和干预，待病情好转/稳定后再启用ICIs治疗。Rubino等[28]研究表明，虽然肿瘤类型、PD-1抑制剂种类和年龄等因素与内分泌毒性无显著相关性，但既存内分泌疾病是内分泌irAEs的强有力的预

测因子。Danlos 等[29]研究发现，既往存在自身免疫性和/或炎症性疾病的患者发生 irAEs 的风险显著升高；另有研究[30-31]证实，既存甲状腺功能障碍是甲状腺毒性的重要预测因素。这些研究结果共同强调了在 PD-1 抑制剂治疗前详细评估患者基础疾病状态的重要性，这不仅有助于早期识别高危患者，也为临床决策提供了重要依据。

本研究采用 PSM 方法有效控制了回顾性研究中潜在混杂因素的影响。通过匹配年龄、性别、BMI、吸烟史和饮酒史等关键变量（匹配后所有变量 SMD 绝对值均<0.1），显著提高了甲状腺不良事件组与甲状腺正常组间的基线均衡性，使研究结果更接近随机对照试验的证据等级。然而，本研究仍存在以下局限性：（1）样本量相对不足，可能影响统计效能；（2）缺乏基线 TSH 水平、甲状腺自身抗体及合并用药等关键数据；（3）未评估 irAEs 与疗效的相关性。未来研究需要通过扩大样本量、完善基线数据采集（特别是基线甲状腺功能指标和合并用药情况）等方式，深入探讨 PD-1 抑制剂相关甲状腺不良事件的影响因素及潜在机制，以明确其发病风险，为临床免疫治疗的精准应用和预后判断提供重要依据，进一步优化 ICIs 治疗的安全性和有效性。

参考文献

[1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475.

[2] MUIR C A, TSANG V H M, MENZIES A M, et al. Immune related adverse events of the thyroid - A narrative review [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 886930. DOI: 10.3389/fendo.2022.886930.

[3] CHALAN P, DI DALMAZI G, PANI F, et al. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(6): 625-638. DOI: 10.1007/s40618-017-0778-8.

[4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1129-1135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.12.003.

[5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能减退症基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(11): 1029-1033. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.11.005.

[6] 宫雯雯, 周枫叶, 郭清华. 程序性死亡受体 1 抑制剂相关性甲状腺损伤的临床特征和相关因素分析[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(2): 176-181. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220329-00220.

[7] 陈运旺, 姜丁乙, 邓亚亚, 等. PD-1 抑制剂所致免疫相关不良事件的真实世界研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5913-5936. DOI: 10.12677/ACM.2022.126856.

[8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.10.013.

[9] 程柳柳, 李红, 王西勇. 卡瑞利珠单抗治疗期间发生免疫相关甲状腺不良事件的影响因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(6): 71-74.

[10] 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.

[11] 侯静文, 马晓君. 程序性死亡受体 1 抑制剂相关甲状腺功能异常的影响因素分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2021, 34(3): 257-260. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2021.03.020.

[12] 余敏, 李歆. 528 例卡瑞利珠单抗治疗的免疫相关不良反应及风险因素分析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(10): 1134-1140. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20230011.

[13] 刘雅娟, 莫丽钦, 张晓诺, 等. 免疫检查点抑制药相关甲状腺功能障碍的预测及疗效预后临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2668-2673. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.22.003.

[14] 牛晓强, 王怡然, 王慧敏, 等. 卡瑞利珠单抗相关甲状腺功能异常临床病例分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(3): 116-122. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20211028-01108.

[15] KASSI E, ANGELOUSI A, ASONITIS N, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma [J]. Cancer Med, 2019, 8(15): 6585-6594. DOI: 10.1002/cam4.2533.

[16] OSORIO J C, NI A, CHAFT J E, 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. DOI: 10.1093/annonc/mdw640.

[17] LI L, LI G, RAO B, et al. Landscape of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in Chinese population [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15567. DOI:10.1038/s41598-020-72649-5.

[18] LEE H, STEPHEN HODI F, GIOBBIE-HURDER A, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy [J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(12): 1133-1140. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0208.

[19] 周永召, 李为民. 肺癌免疫检查点抑制剂治疗的不良反应及其防治[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2): 91-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.02.005.

[20] 陈培仪, 李明晶, 景年财, 等. 免疫检查点抑制剂相关性甲状腺功能减退的研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(36): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2022.36.014.

[21] 闵行, 郭梦然, 叶月, 等. 免疫检查点抑制剂对甲状腺功能影响的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(2): 223-229.

[22] 王小艳, 余海英, 杨颖. 54 例 PD-1 抑制剂相关甲状腺毒症的临床特征分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(23): 4340-4343. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.23.008.

[23] 欧阳长青, 朱健, 储冰峰, 等. 免疫检查点抑制剂引发的甲状腺功能障碍[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(8): 1621-1625. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20220313-00167.

[24] TIAN Y, LI R, LIU Y, et al. The risk of immune-related thyroid dysfunction induced by PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2021, 11: 667650. DOI: 10.3389/fonc.2021.667650.

[25] SBARDELLA E, TENUTA M, SIRGIOVANNI G, et al. Thyroid

disorders in programmed death 1 inhibitor-treated patients: Is previous therapy with tyrosine kinase inhibitors a predisposing factor? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 92(3): 258-265. DOI: 10.1111/cen.14135.

[26] MATSUO N, AZUMA K, KOJIMA T, et al. Comparative incidence of immune-related adverse events and hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors with and without chemotherapy [J]. Invest New Drugs, 2021, 39(4): 1150-1158. DOI: 10.1007/s10637-021-01069-7.

[27] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1811-1832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211221-02842.

[28] RUBINO R, MARINI A, ROVIELLO G, et al. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy [J]. Endocrine, 2021, 74(1): 172-179. DOI: 10.1007/s12020-021-02750-w.

[29] DANLOS F X, VOISIN A L, DYEVRE V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease [J]. Eur J Cancer, 2018, 91: 21-29. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.008.

[30] PRESOTTO E M, RASTRELLI G, DESIDERI I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(3): 337-345. DOI: 10.1007/s40618-019-01112-8.

[31] KIMBARA S, FUJIWARA Y, IWAMA S, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab [J]. Cancer Sci, 2018, 109(11): 3583-3590. DOI: 10.1111/cas.13800.

校稿: 刘颖　李征

本文引用格式： 汪祝青, 吴怡青, 朱忠华. 基于倾向性评分匹配的PD-1抑制剂相关甲状腺不良事件危险因素分析[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(2): 252-258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.14.

Cite this article as: WANG Zhuqing, WU Yiqing, ZHU Zhonghua. Analysis of risk factors of PD-1 inhibitor-associated thyroid adverse events based on propensity score matching [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2025, 15(2): 252-258. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.14.