免疫检查点抑制剂诱导的甲状腺功能异常的早期特征描述

任国飞*，张玲娣（杭州师范大学附属萧山医院西药剂科，浙江 杭州 311202）

摘要：目的 探讨在恶性肿瘤治疗中免疫检查点抑制剂（ICIs）引起的甲状腺功能异常的早期实验室表现及临床表现。**方法** 收集2020年1月1日～2021年12月31日住院期间接受ICIs治疗的恶性肿瘤患者，对治疗相关的甲状腺功能异常情况进行回顾性分析。收集患者的一般信息，所接受的ICIs治疗和甲状腺指标情况，包括甲状腺指标异常的初始时间以及异常的表现类型，甲状腺影像学表现等。**结果** 共纳入156例，使用最多的5种ICI药物分别为信迪利单抗（n=40）、卡瑞利珠单抗（n=38）、替雷利珠单抗（n=32）、特瑞普利单抗（n=25）、帕博利珠单抗（n=14）。出现甲状腺指标异常的总发生率为55.13%（86/156）。经ICIs治疗后，初始出现甲状腺实验室指标异常的时间中位值为104 d（14.86周），最短为4 d，最长可达2.4年。甲状腺指标异常的初始发生时间段以>112 d（16周）最多，为47.89%。甲状腺实验室指标异常的表现形式多样，可出现一个或多个指标的升高或降低。从指标异常数量上，以单一指标异常最为多见，比例为72.09%；其中又以TSH的异常（包括升高和降低）为最多，比例为41.86%。从指标异常的表现类型上，TSH升高占比最高，为44.19%，其次分别为TSH正常（33.72%）、TSH降低（20.93%）。在ICIs治疗后，甲状腺自身抗体转阳也有存在，占比16.28%。有4例患者的甲状腺B超结果出现异常，主要表现为甲状腺弥漫性改变（n=2）、双侧甲状腺体积缩小（n=1）及双侧甲状腺回声改变（n=1），均为甲状腺抗体异常者。本研究中纳入的甲状腺功能异常均为1级或2级，大部分患者无明显临床症状，最终仅有3例在免疫治疗结束半年后仍继续服用左甲状腺素。**结论** ICIs引起的甲状腺功能异常往往临床症状不典型，以实验室检查异常为主要表现。初始甲状腺指标异常表现形式多样，以TSH异常最为多见。了解ICIs引起的甲状腺功能异常的早期表现，有助于肿瘤专科医生对这一不良反应的诊断和治疗。

关键词：免疫检查点抑制剂；甲状腺功能；甲状腺指标；实验室异常；早期特征

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）02-0118-06

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.02.006

Early Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Thyroid Dysfunction

REN Guofei*, ZHANG Lingdi (*Department of Pharmacy, Affiliated Xiaoshan Hospital, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang* 311202, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the early laboratory and clinical manifestations of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of malignant tumors. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on malignant tumor patients who received ICIs treatment during hospitalization between January 1, 2020, and December 31, 2021. Data collected included patients' general information, ICIs treatment regimens, and thyroid function indicators, including the initial onset time of treatment-related thyroid dysfunction, patterns of abnormal manifestations, and thyroid imaging findings. **RESULTS** Among 156 enrolled patients, the five most frequently used ICIs were sintilimab (n=40), camrelizumab (n=38), tislelizumab (n=32), toripalimab (n=25), and pembrolizumab (n=14). The overall incidence of thyroid dysfunction was 55.13% (86/156). The median time to initial thyroid laboratory function abnormality was 104 days (14.86 weeks), with the shortest being 4 days and the longest 2.4 years. The most frequent onset period of initial thyroid index abnormality was >112 days (16 weeks), accounting for 47.89%. Thyroid laboratory index abnormality presented in various forms, with one or more indices being elevated or decreased. In terms of the number of abnormal indicators, single indicator abnormality was the most common (72.09%), among which hyroid-stimulating hormone (TSH) abnormality (including elevation and reduction) was the most prevalent, accounting for 41.86%. In terms of TSH change patterns, elevated TSH accounted for the highest proportion (44.19%), followed by normal TSH (33.72%), and low TSH (20.93%). After ICIs treatment, 16.28% of patients had conversion of thyroid autoantibodies to positive. Thyroid B-ultrasound findings were abnormal in four patients, mainly presenting as diffuse thyroid changes (n=2), bilateral thyroid volume reduction (n=1), and bilateral thyroid echo

基金项目：浙江省药学会医院药学专项科研资助项目（2021ZYY36）

***通信作者：**任国飞，副主任药师，E-mail：qianshuilian@126.com

changes (n=1), all of whom had abnormal thyroid antibodies. The thyroid function abnormalities included in this study were all Grade 1 or 2, and most patients had no obvious clinical symptoms. Finally, only three patients continued to take levothyroxine half a year after the end of immunotherapy. **CONCLUSION** Thyroid dysfunction caused by ICIs often presents as atypical clinical symptoms and mainly manifests as abnormal laboratory tests. Initial thyroid index abnormalities present various manifestations, with TSH abnormalities being the most common. Understanding the early manifestations of thyroid dysfunction caused by ICIs is helpful for oncologists in the diagnosis and treatment of this adverse reaction.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; thyroid function; thyroid index; laboratory abnormalities; early features

新型抗肿瘤药物免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)因疗效显著在临床使用逐渐增多,被证实在黑色素瘤、非小细胞肺癌、淋巴瘤、肾癌、胃癌、结直肠癌及肝癌等肿瘤中有显著疗效。目前研究应用最广泛的主要是细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated protein-4,CTLA-4)抑制剂、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1,PD-1)抑制剂以及其配体程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)。ICIs通过增强T细胞的活性来特异性识别和杀伤肿瘤细胞,由于肿瘤细胞与机体的免疫细胞具有相同的抗原,ICIs在杀伤肿瘤细胞的同时会攻击自身免疫系统,从而导致免疫相关不良反应(irAEs)[1]。irAEs最常累及的是皮肤、胃肠道、肝脏、肺脏和内分泌系统等[2]。内分泌系统疾病是最常见的irAEs之一,包括甲状腺功能障碍、垂体炎、糖尿病等。其中,甲状腺功能异常是最常见的ICIs相关内分泌系统不良反应[3,4]。虽然在临床上ICIs相关甲状腺功能异常较为多见,但由于大多数在早期是无症状的,也可能被晚期或进展性癌症的症状所掩盖,因此常常被忽视[5];或者由于甲状腺指标异常的表现形式多样,而难以判断是否需临床干预。本研究通过对我院接受免疫治疗的恶性肿瘤患者的甲状腺功能指标情况进行收集分析,描述初始甲状腺功能异常的表现类型,以期对肿瘤专科医生更早的识别ICIs相关甲状腺不良反应提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2020年1月1日~2021年12月31日期间在某院住院并接受ICIs治疗的恶性肿瘤患者,对ICIs治疗前后的甲状腺功能情况进行回顾性分析。甲状腺功能指标包括:促甲状腺素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(T3)、总四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)。本研究经该院医学伦理委员会批准(批件号:K2021084),所有患者在开始接受ICIs治疗前均签署知情同意书。

纳入标准:(1)患有经病理学确诊的恶性实体肿瘤;(2)接受过至少2个周期的ICIs治疗;(3)具有可分析的临床病历资料。排除标准:(1)合并甲状腺疾病、接受过甲状腺手术或患有自身免疫性疾病;(2)ICIs治疗开始前存在至少一种甲状腺指标水平异常(甲状腺指标包括TSH、T3、T4、FT3、FT4、TPOAb、TGAb);(3)所患恶性肿瘤为甲状腺癌或甲状腺转移癌;(4)同时接受免疫细胞治疗;(5)接受过甲状腺区放疗。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集所有患者的临床资料,包括ICIs治疗开始时的年龄、性别、体重指数、疾病情况,及所接受的ICIs治疗(治疗开始时间和治疗结束时间),治疗后的甲状腺功能指标情况,包括最早出现甲状腺指标异常的时间以及异常的表现类型,甲状腺影像学表现等。

1.3 ICIs相关甲状腺功能异常的判定

根据我国药品不良反应监测中心制定的药物不良反应判定准则(简称卫生部评定法),包括:时间顺序逻辑分析、停药或减量后症状是否缓解或消失、再次用药时症状是否再现、症状是否符合已知的药物不良反应类型,以及排除其他潜在因素干扰。根据这五项准则判断患者在接受ICIs治疗后出现的甲状腺指标异常是否为ICIs相关不良反应。本研究观察的甲状腺指标情况为使用ICIs治疗期间及治疗结束后3个月内的甲状腺指标结果。

1.4 严重程度分级

不良反应的严重程度分级参考美国国家癌症研究所的常见不良事件评价标准5.0版(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)进行,将免疫治疗相关不良事件的严重程度分为5级[6]:1级(无症状,需临床观察,无需治疗)、2级(有症状,需药物治疗,日常活动轻度受限)、3级(严

重症状，自我照顾受限，需要住院）、4级（危及生命，需要紧要干预）和5级（死亡）。本研究中将TSH>10 μIU·mL^{-1}（需补充甲状腺素）及使用药物治疗的甲状腺功能异常均归于2级。

1.5 指标分析

对ICIs相关甲状腺异常患者的初始甲状腺指标异常表现类型、严重程度分级、甲状腺激素水平、甲状腺影像学表现等临床特征进行统计描述；分析甲状腺功能异常的发生时间，所用的ICI药物，甲状腺自身抗体（TPOAb、TGAb）的变化情况，并分析患者的转归情况。

1.6 统计学处理方法

应用SPSS 20.0统计学软件分析数据，计数资料用率（%）表示，用χ^2检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

初始收集213例患者，经过资料收集整理，并考虑该院在2021~2022年期间以使用PD-1抑制剂为主，故全部选取接受PD-1抑制剂治疗的患者，最终纳入156例患者，男性（n=110）多于女性（n=46），接受ICIs治疗的患者平均年龄为68.7岁（28~87岁）。所有患者在接受ICIs治疗前无甲状腺疾病，甲状腺实验室指标均正常。入组患者的一般临床信息见表1。入组患者接受的PD-1抑制剂中应用最多的5种药物为信迪利单抗（n=40）、卡瑞利珠单抗（n=38）、替雷利珠单抗（n=32）、特瑞普利单抗（n=25）、帕博利珠单抗（n=14）。

在156例患者中，有86例根据卫生部评定法判断为ICIs相关甲状腺功能异常，总发生率达55.13%。男性患者中甲状腺指标出现异常的有62例，占比为56.36%；女性中甲状腺指标出现异常的有24例，占比为52.17%，两者相比差异无统计学意义（$P>0.05$）。两性中出现异常的比例与总异常率相近，说明甲状腺指标异常的发生与性别无关。在药物种类上，特瑞普利单抗的甲状腺指标异常率最高，为68.00%；替雷利珠单抗的异常率最低，为40.63%，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表2。

2.2 甲状腺指标异常的发生时间

患者在使用ICIs治疗后，初始出现甲状腺指标异常的时间中位值为104 d（14.86周），最短为4 d，最长可达872 d，即在接受ICIs治疗2年多后出现甲状腺指标异常。甲状腺指标异常的初始发生时间段情况见表3所示，异常时间段最多的是在112 d（16周）之后，占比47.89%；其次在1~28 d（4周内），占比18.31%。所有甲状腺指标异常均发生在ICIs治疗期间。

表1 入组患者的一般临床信息

一般信息	n（%）
性别	
男性	110（70.51）
女性	46（29.49）
年龄[均值（范围）]/岁	68.7（28~87）
体重指数[均值（范围）]	21.67（14.45~28.37）
疾病	
肺恶性肿瘤	43（27.56）
肝恶性肿瘤	21（13.46）
胃恶性肿瘤	15（9.62）
食管恶性肿瘤	11（7.05）
结直肠恶性肿瘤	11（7.05）
胆管恶性肿瘤	10（6.41）
膀胱恶性肿瘤	7（4.49）
胰腺恶性肿瘤	6（3.85）
肾恶性肿瘤	4（2.56）
恶性黑色素瘤	4（2.56）
鼻咽恶性肿瘤	4（2.56）
宫颈恶性肿瘤	3（1.92）
舌/舌下腺恶性肿瘤	2（1.28）
软组织恶性肿瘤	2（1.28）
尿路上皮癌	2（1.28）
胆囊恶性肿瘤	2（1.28）
胸腺恶性肿瘤	2（1.28）
其他恶性肿瘤/原发灶不明的恶性肿瘤	7（4.49）
总例数	156

表2 PD-1抑制剂致甲状腺指标异常的分布情况

分类	n	甲状腺指标异常例数	异常比例/%
性别			
男性	110	62	56.36
女性	46	24	52.17
药物种类			
信迪利单抗	40	22	55.00
卡瑞利珠单抗	38	25	65.79
替雷利珠单抗	32	13	40.63
特瑞普利单抗	25	17	68.00
帕博利珠单抗	14	7	50.00
纳武利尤单抗	5	2	40.00
哌安普利单抗	2	0	0.00
总 计	156	86	55.13

表3　甲状腺指标异常的初始发生时间段

甲状腺指标异常发生时间/d	*n*	构成比/%
1~28	16	18.31
29~56	10	11.27
57~84	11	12.68
85~112	8	9.86
>112	41	47.89
合计	86	100.00

2.3　甲状腺指标异常类型及超声表现

在86例ICIs相关甲状腺指标异常的病例中，首次出现的甲状腺指标实验室异常的表现多样。从指标异常的数量上，按照单一指标异常、2个指标异常、3个指标异常、4个及以上指标异常进行统计；从类型上，按照TSH升高、TSH降低、TSH正常及TPOAb和/或TGAb转阳进行分类统计。具体甲状腺标志改变分布情况，见表4~5。结果显示，在初始出现甲状腺指标异常时以单一指标异常最为多见，比例为72.09%；在单一异常中，以TSH发生变化（包括升高和降低）的占比最多，比例为41.86%。从甲状腺指标异常的表现类型上，TSH升高占比最高，为44.19%，其次分别为TSH正常（33.72%）、TSH降低（20.93%）。有14例存在甲状腺抗体水平异常，占比16.28%，包括TPOAb异常7例，TGAb异常4例，同时异常者3例。有4例患者的甲状腺B超出现异常，主要表现为甲状腺弥漫性改变（n=2）、双侧甲状腺体积缩小（n=1）及双侧甲状腺回声改变（n=1），均为甲状腺抗体异常者。其余无抗体水平异常者均无甲状腺超声的明显变化。

2.4　不良反应转归

本研究中纳入的甲状腺功能异常均为1级或2级，具体甲状腺功能不良反应分级见表6。在15例2级甲状腺功能异常中，仅有1例有临床症状，主要表现为乏力；有7例TSH>10 μIU·mL^{-1}但始终未接受甲状腺素治疗，其中TSH最高者达到33.310 μIU·mL^{-1}，最终在免疫治疗结束后基本恢复。6例接受左甲状腺素钠治疗的病例中，最终有3例在ICI治疗结束半年后仍继续服用左甲状腺素；此3例同时存在TPOAb和/或TGAb转阳。在14例TPOAb和/或TGAb转阳病例中，在免疫治疗结束后最终有8例抗体转阴，有3例始终维持低滴度且无其他指标异常。2例接受甲巯咪唑治疗的患者，均为甲状腺实验室检查提示甲亢，实际并无甲亢症状，经短期给予甲巯咪唑片治疗后，患者最终转为甲减，后接受左甲状腺素钠治疗，并在免疫治疗结束后甲状腺指标逐渐恢复。所有患者均未因甲状腺功能异常停止免疫治疗，最终86例患者中共有3例在ICI治疗结束半年后仍服用左甲状腺素钠。

表4　甲状腺指标改变分布情况

甲状腺指标异常类型	*n*（%）
单一指标异常	
TSH升高	25（29.07）
TSH降低	11（12.79）
T3降低	11（12.79）
T4升高	6（6.98）
TPOAb转阳	5（5.81）
TGAb转阳	2（2.33）
FT4降低	1（1.16）
FT4升高	1（1.16）
合计	62（72.09）
2个指标异常	
TSH升高，T3降低	3（3.49）
TSH升高，T4升高	3（3.49）
TSH升高，TGAb转阳	2（2.33）
T4升高，FT4升高	2（2.33）
TSH降低，T3降低	1（1.16）
TSH降低，T4升高	1（1.16）
TSH降低，FT4升高	1（1.16）
合计	13（15.12）
3个指标异常	
T3/FT3降低，T4降低	2（2.33）
TSH降低，T3/T4降低	1（1.16）
TSH降低，T3\T4升高	1（1.16）
TSH升高，T4\FT4升高	1（1.16）
合计	5（5.81）
4个及以上指标异常	
TSH降低，T3/FT3/T4/FT4降低，TPOAb、TGAb转阳	2（2.33）
TSH 升高，T4/FT4降低，TPOAb转阳	1（1.16）
TSH升高，T3/FT3/T4/FT4降低，抗体阴性	1（1.16）
TSH升高，T3/FT3/T4/FT4降低，TPOAb转阳	1（1.16）
TSH升高，FT4降低，TPOAb、TGAb转阳	1（1.16）
合计	6（6.98）

表5　甲状腺指标改变类型情况

类型	*n*（%）	TSH值（范围）/μIU·mL^{-1}
TSH升高	38（44.19）	
<10 μIU·mL^{-1}	25（29.07）	6.280~9.920
≥10 μIU·mL^{-1}	13（15.12）	10.860~>46.600
TSH降低	18（20.93）	0.01~0.530
TSH正常	29（33.72）	
TPOAb和/或TGAb转阳	14（16.28）	

表6　甲状腺功能不良反应分级情况

不良反应分级	n(%)	TSH值(范围)/μIU·mL^{-1}
1级	71(82.56)	
2级	15(17.44)	
应用左甲状腺素钠	6(6.98)	14.290~>46.600
TSH>10 μIU·mL^{-1}但未处理	7(8.14)	11.860~ 33.310
应用甲巯咪唑	2(2.33)	1例0.030 1例为0.010
总计	86(100.00)	

3　讨论

甲状腺功能异常是最常见的内分泌性IRAEs。大量回顾性研究发现，与CTLA-4抑制剂治疗（其甲状腺功能异常发病率为0%~6%）相比，PD-1/PD-L1抑制剂更易引起甲状腺功能异常；与PD-L1抑制剂治疗（甲状腺功能异常发病率大致为6%~11%）相比，PD-1抑制剂治疗更常出现甲状腺功能异常，发病率大致为7%~21%，最高甚至可达40%[7,8]。另有研究表明，将亚临床甲状腺功能不全或常规筛查发现甲状腺功能异常（如仅有实验室检查异常，单纯TSH升高或减低，而T3、T4正常），其发生率可高达50%[9]。本研究中，PD-1抑制剂引起的甲状腺功能异常的总发生率可达55.13%，与上述研究中的发生率相近。男性、女性中的异常发生率分别为56.36%、52.17%，两性中出现异常的比例无显著性差异，且与总发生率相近，提示甲状腺指标异常的发生与性别相关性不大。本研究对纳入患者发生甲状腺功能指标异常的时间进行统计，最早被监测到的发生甲状腺功能异常的时间在给药后的第4天，最晚达到872 d（约2.4年）；其中，发生异常时间段最多的是在112 d（16周）之后，占比47.89%；其次在1~28 d（4周内），占比18.31%。目前各类指南普遍认为，ICIs所致甲状腺功能障碍的发病时间主要在ICIs给药后的2~6周[10]。但也有研究表明[11,12]，ICIs相关甲状腺功能异常出现比较早，但是确诊时间跨度较大，短则用药后1周，长则可达治疗后2~3年，这与患者多为无症状或症状较轻，或仅表现为疲劳等非特异性症状有关。本研究统计的发生时间与这一研究结果相符。

既往研究对ICIs相关甲状腺功能异常的发生率、发生时间多有报道，然而对这类不良反应初始时甲状腺指标异常的表现形式少见报道。在临床实践中，临床医师常遇见ICIs治疗后甲状腺实验室检查异常的情况，因甲状腺指标异常情况多样，往往无法对其准确判断，进而不确定是否需启动治疗。因此，本研究对免疫治疗患者的甲状腺不良反应发生情况进行回顾性分析，详细了解ICIs相关甲状腺异常的早期实验室表现，有助于临床医师判断是否需针对甲状腺指标异常进行治疗。经过统计，可发现ICIs相关甲状腺异常的实验室初始表现类型多样，可能会出现一个或多个指标异常，且升高或降低均有可能。其中，以单一指标异常为最多，占比例72.09%。而单一指标异常中，包括TSH、T3、T4、FT3、FT4、TPOAb、TGAb在内的任一指标均有可能出现异常；其中以TSH异常的比例最高，在单一指标异常中达到58.06%。从类型上统计，TSH升高占比44.19%，TSH降低的比例为20.93%，TSH出现异常的比例总共达到65.12%。在统计的病例中，虽然也会出现T3、T4、FT3、FT4中的一种或多种指标的升高或降低，但在临床处理上似乎并无特别的指导意义。在临床症状上，除1例（TSH>10 μIU·mL^{-1}）有乏力表现外，其余均无明显的甲减或甲亢症状。因此，在实际临床处理上，单一指标异常或多个指标异常时临床医师可以TSH水平作为治疗依据。在TSH≥10 μIU·mL^{-1}（FT4降低或正常）时可给予补充甲状腺素治疗。值得注意的是，在本研究收集的13例TSH≥10 μIU·mL^{-1}病例中，有7例始终未接受甲状腺素治疗，即使TSH达到33.310 μIU·mL^{-1}（T4、FT4正常），患者均无明显甲状腺相关症状，并在免疫治疗结束后甲状腺功能逐渐恢复。2例接受甲巯咪唑治疗的患者，无甲亢表现，在短期治疗后最终转为甲减，接受左甲状腺素治疗。在ICIs相关甲状腺不良反应中甲减发生率明显高于甲亢，且大部分甲亢为一过性表现，甲亢数周或者数月后降至正常或发展为甲减[13]。对于实验室检查提示的甲状腺功能亢进，应根据患者的症状选用β受体阻滞剂，建议谨慎使用抗甲状腺药。

甲状腺自身抗体如TPO-Ab和TG-Ab对甲状腺irAEs发生的影响已有报道，研究发现ICIs相关甲状腺功能障碍患者的TPO-Ab和TG-Ab滴度升高[11,14-17]。如Kimbara等[16]对168例接受纳武利尤单抗治疗的晚期实体瘤患者进行研究，发现基线TPO-Ab和TG-Ab阳性的患者发生ICIs相关甲状腺功能障碍的比率为40%（14/35），而基线TPO-Ab和TG-Ab阴性的患者发生率仅为7%（9/133，OR=9.19，95%CI=3.53~23.9，P<0.01）；其中，基线TGAb升高与发生甲状腺功能障碍呈显著相关（OR=26.5，

95%*CI*=8.18~85.8）。然而，这些研究多为基线时TPO-Ab和TG-Ab为阳性对甲状腺功能障碍发生的影响。本研究在纳入病例时即将基线时TPO-Ab和TG-Ab阳性的病例剔除。经ICIs治疗后，甲状腺功能异常可以TPOAb和/或TGAb转阳为首发表现形式，发生率为8.97%（14/156）。TPO-Ab和TG-Ab是自身免疫性甲状腺疾病的特异性标志，可能是ICIs治疗后甲状腺抗原的暴露导致破坏性甲状腺炎，引起甲状腺抗体升高。本研究最终有3例患者仍需继续服用左甲状腺素治疗，并存在TPOAb或TGAb抗体持续阳性。这似乎提示TPOAb或TGAb的出现可能预示着病情严重的可能性，但目前甲状腺自身抗体的存在是否会对甲状腺irAEs产生主要影响尚无明确结论。

使用免疫检查点抑制剂治疗期间出现甲状腺功能异常是比较常见的，临床常无明显症状。肿瘤专科医生面对表现多样的甲状腺指标异常，对是否需处理往往难以决断。了解ICIs相关甲状腺不良反应的实验室表现和临床表现，可帮助临床医生早期识别ICIs相关甲状腺不良反应，鉴别诊断不良反应的严重程度，并进行及时的诊疗干预，预防严重不良反应的发生。

参考文献

[1] Fecher L A, Agarwala S S, Hodi F S, *et al*. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach[J]. Oncologist, 2013, 18(6): 733-743.

[2] Brahmer J R, Lacchetti C, Thompson J A. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 247-249.

[3] Barroso-Sousa R, Barry W T, Garrido-Castro A C, *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.

[4] Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan H K, *et al*. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors[J]. Int J Cancer, 2019, 145(3): 639-648.

[5] 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.

[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] Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients[J]. Thyroid, 2020, 30(2): 177-184.

[8] Pollack R M, Kagan M, Lotem M, *et al*. Baseline tsh level is associated with risk of anti-pd-1-induced thyroid dysfunction[J]. Endocr Pract, 2019, 25(8): 824-829.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Scott E S, Long G V, Guminski A, *et al*. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(2): 173-180.

[12] Byun D J, Wolchok J D, Rosenberg L M, *et al*. Cancer immunotherapy: immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4): 195-207.

[13] Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, *et al*. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study[J]. Thyroid, 2017, 27(7): 894-901.

[14] Lee H, Hodi F S, 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.

[15] Alhusseini M, Samantray J. Hypothyroidism in cancer patients on immune checkpoint inhibitors with anti-PD1 agents: insights on underlying mechanisms[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(4): 267-269.

[16] 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.

[17] 吴玉佩，尹岳松，孙杰威，等. 免疫检查点抑制剂停用后迟发性免疫相关不良事件的回顾性分析[J]. 实用药物与临床, 2025, 28(3): 216-220.

（收稿日期：2025-03-05；在线出版日期：2025-12-24）