

帕博利珠单抗致甲状腺功能障碍文献分析

崔金国

天津市宝坻区人民医院 天津医科大学宝坻临床学院 药剂科, 天津 301800

摘要: **目的** 探索帕博利珠单抗致甲状腺功能障碍发生的规律和临床特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 数据库, 收集关于帕博利珠单抗致免疫性皮肤病的文献数据并进行统计分析。**结果** 纳入 16 篇文献, 共 16 例甲状腺功能障碍病例, 年龄为 30~77 岁; 甲状腺功能障碍发生时间最早为给药后 14 d, 最晚为给药后 240 d; 常规给予左甲状腺素治疗甲状腺功能减退及给予甲硫咪唑治疗甲状腺功能亢进, 经过治疗后多数患者甲状腺功能障碍好转。**结论** 在使用帕博利珠单抗时要注意监测甲状腺功能障碍不良反应, 一旦发生应及时进行相应治疗。

关键词: 帕博利珠单抗; 甲状腺功能障碍; 文献分析; 甲状腺功能亢进

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)12-3126-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.038

Literature analysis of thyroid dysfunction induced by pembrolizumab

CUI Jin-guo

Department of Pharmacy, Tianjin Baodi Hospital, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To explore the regularity and clinical characteristics of thyroid dysfunction caused by pembrolizumab, so as to provide reference for clinical application. **Methods** Literatures of thyroid dysfunction induced by pembrolizumab were collected and statistically analyzed by searching CNKI, VIP database, Wanfang database, PubMed, and Web of Science. **Results** Totally, 16 patients with thyroid dysfunction caused by pembrolizumab were included, the range of age was 30 — 77 years. The earliest time of occurrence of thyroid dysfunction was 14 d after administration, and the latest was 240 d after administration. Levothyroxine was routinely given to treat hypothyroidism and methimazole was given to treat hyperthyroidism. After treatment, the patients with thyroid dysfunction caused by pembrolizumab were improved. **Conclusion** When using pembrolizumab, we should pay attention to the monitoring of thyroid dysfunction adverse reactions, and take timely treatment once the adverse reactions occur.

Key words: pembrolizumab; thyroid dysfunction; literature analysis; hyperthyroidism

当前肿瘤免疫治疗已成为多种恶性肿瘤的一线治疗方法, 这就使肿瘤免疫治疗成为手术、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)之后新的治疗方法, 其中免疫检查点抑制剂(ICIs), 作为肿瘤免疫治疗的一种新型药物, 已成为肿瘤免疫治疗中最为重要的突破^[1]。常见的 ICIs 为程序性细胞死亡受体-1(PD-1)抑制剂^[2]。PD-1 是调节免疫反应的检查点之一, PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 的结合可导致肿瘤细胞逃脱 T 细胞的免疫监视, 因此抑制 PD-1 及其配体 PD-L1 和 PD-L2 是一种重要的癌症免疫疗法^[3]。帕博利珠单抗是一种高选择性的、人源化的 IgG4k 单克隆抗体, 可与 PD-1 结合而阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的相互作用, 解除 T 细胞的免疫

应答抑制, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[4]。帕博利珠单抗是最早在国内上市的 ICIs, 在获得良好疗效的同时, 该类药物所致的免疫相关不良反应已被逐渐认识。帕博利珠单抗相关甲状腺功能障碍不良反应主要为甲状腺功能减低、甲状腺功能亢进和甲状腺炎, 甲状腺功能亢进也可能转为甲状腺功能减退^[5]。为了解该药所致的甲状腺功能障碍的规律和特点, 本研究收集国内外相关病例并进行统计分析, 为临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

中文以“帕博利珠单抗”“派姆单抗”“帕姆单抗”“甲状腺炎”“甲状腺功能减退”“甲状腺功能亢

收稿日期: 2023-09-09

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.2020-11-26)

作者简介: 崔金国, 副主任药师, 硕士, 研究方向药学专业。E-mail: lan_shu_2005@163.com

进”为关键词,英文以“pembrolizumab”“thyroiditis”“hypothyroidism”“hyperthyroidism”为关键词,检索知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 数据库,检索时间为各数据库建库起至 2023 年 9 月,收集含帕博利珠单抗致甲状腺功能障碍的病例文献。文献纳入标准:(1)甲状腺功能障碍诊断明确,且被作者判定为与帕博利珠单抗有关;(2)原发疾病、不良反应发生的时间、帕博利珠单抗的用药情况及转归等临床资料相对完整。病例排除标准:(1)重复发表的文献;(2)同时联合使用细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抑制剂的文献。

1.2 方法

采用 Excel 表格录入数据,包括患者性别、年龄、原发肿瘤、帕博利珠单抗情况(给药剂量和频次)、不良反应发生的时间、实验室检测结果、病理诊断、干预措施、合并用药及转归等,形成文献信息提取表,对数据进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献情况

共纳入 16 篇文献,其中英文文献 11 篇,中文文献 5 篇。

2.2 患者性别及年龄分布

共涉及 16 例患者(男 12 例,女 4 例),其中 60 岁以上患者 6 例,最大年龄 77 岁,最小年龄 30 岁,平均年龄为 59.60 岁。

2.3 用药原因和联合用药方案

16 例患者中,肺癌 8 例,黑色素瘤 3 例,胃癌 2 例,卵巢癌、肾癌和食管癌各 1 例。16 例患者中,共有 10 例存在联合用药情况,联合其他抗肿瘤药物品种涉及阿西替尼、乐伐替尼、顺铂、奥沙利铂、卡铂、紫杉醇、卡培他滨及培美曲塞等,见表 1。

2.4 帕博利珠给药剂量及不良反应发生时间

14 例患者的给药剂量描述记录比较详细,其中 10 例患者给药剂量为 200 mg/次,2 例患者给药剂量为 2 mg/kg,1 例患者给药为 240 mg/次,3 例患者给药剂量不详;14 例患者给药周期为 21 d/次,2 例患者给药周期不详。用药后发生甲状腺功能障碍时间最早的为 14 d,最晚发生甲状腺功能障碍的为 240 d,4 例患者给药 100 d 后出现甲状腺功能障碍。

2.5 合并其他抗肿瘤药物情况

16 例患者中,7 例与其他抗肿瘤药物联合使用,其中联合卡培他滨+奥沙利铂、阿西替尼、乐伐替

表 1 帕博利珠单抗使用致甲状腺功能障碍情况
Table 1 Thyroid dysfunction induced by pembrolizumab

文献	原发肿瘤	剂量	给药频次	发生时间	合并其他抗肿瘤药物情况	实验室检测结果	病理诊断	干预措施	转归
Hakami 等 ^[6]	黑色素瘤	2 mg·kg ⁻¹	21 d·次 ⁻¹	给药后 14 d	—	第 2 次给药后 TSH 低于正常范围 (0.09 mIU·L ⁻¹), 后期出现原发性甲状腺功能减退;第 5 次给药后 TPO 抗体+	甲状腺功能减退	给予口服左甲状腺素 (125 μg·d ⁻¹) 治疗	好转
Salangsang 等 ^[7]	食管癌	—	21 d·次 ⁻¹	给药后 42 d	卡培他滨+奥沙利铂	TSH 低于正常范围 (0.070 mIU·L ⁻¹)	甲状腺功能亢进	口服普萘洛尔对症治疗心动过速	好转
Figuerola-Perez 等 ^[8]	肾细胞癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 18 d	阿西替尼	给药 18 d 后 TSH 低于正常范围 (< 0.001 μIU·mL ⁻¹), FT4 高于正常范围 (2.95 ng·dL ⁻¹); 给药 9 周后 TSH 高于正常范围 (43.1 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能减退	口服左甲状腺素 (剂量不详)	好转
Sasaki 等 ^[9]	胃癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 28 d	乐伐替尼	TSH 高于正常范围 (11.56 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能减退	左甲状腺素 (剂量不详)	好转

续表 1

文献	原发肿瘤	剂量	给药频次	发生时间	合并其他抗肿瘤药物情况	实验室检测结果	病理诊断	干预措施	转归
Cunha 等 ^[10]	肺腺癌	2 mg·kg ⁻¹	—	给药后 21 d	—	TSH 高于正常范围 (40.9 μIU·mL ⁻¹), FT4 低于正常范围 (5.57 pmol·L ⁻¹)	甲状腺功能减退	给予左甲状腺素治疗 (剂量不详)	6 个月后死于转移性非小细胞肺癌和急性缺血性中风的并发症
Finsterer ^[11]	黑色素瘤	—	21 d·次 ⁻¹	给药后 30 d	—	TSH 高于正常范围 (70.93 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能减退	未给药	好转
Gaibor 等 ^[12]	肺腺癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	用药后 42 d	—	TSH 高于正常范围 (29.8 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能减退	给予左甲状腺素治疗 (88 μg·d ⁻¹)	好转
Matsuoka 等 ^[13]	非小细胞肺癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 150 d	顺铂	抗甲状腺球蛋白抗体、抗 TSH 受体抗体阳性	甲状腺功能减退	给予左甲状腺素 (起始 25 μg·d ⁻¹ , 后逐渐加量)	好转
Imblum 等 ^[14]	卵巢小细胞癌	—	—	给药后 13 d	—	TSH 低于正常范围 (0.08 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能亢进	给予甲硫咪唑 (30 mg·d ⁻¹)	好转
Jabkowski 等 ^[15]	黑色素瘤	240 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后约 240 d	PD-1 拮抗剂 (具体药物品种不详)	—	甲状腺功能减退	给予左甲状腺素 (100 μg·d ⁻¹)	好转
Yamagata 等 ^[16]	非小细胞肺癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 42 d	—	TSH 高于正常范围 (66.4 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能减退	给予左甲状腺素 (给药剂量不详)	好转
胡敏等 ^[17]	小细胞肺癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 70 d	—	TSH 低于正常范围 (0.017 μIU·mL ⁻¹), FT4 低于正常范围 (34.68 pmol·L ⁻¹)	亚急性甲状腺炎	给予泼尼松片 (30 mg·d ⁻¹)	好转
毛志远等 ^[18]	肺腺癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 109 d	培美曲塞+卡铂	TSH 低于正常范围 (0.014 μIU·mL ⁻¹), FT4 高于正常范围 (39.63 pmol·L ⁻¹)	甲状腺功能亢进	给予甲硫咪唑 (5 mg·d ⁻¹)	好转
诸慧等 ^[19]	右肺鳞癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 126 d	卡铂+紫杉醇	TSH 高于正常范围 (137.78 μIU·mL ⁻¹), FT4 低于正常范围 (<0.25 pmol·L ⁻¹)	甲状腺功能减退	给予左甲状腺素 (25 μg·d ⁻¹)	好转
孙潇泱等 ^[20]	肺鳞癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 18 d	—	TSH 低于正常范围 (0.06 μIU·mL ⁻¹), FT4 高于正常范围 (57.4 pmol·L ⁻¹)	甲状腺功能亢进	给予美托洛尔 (25 mg·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹)	好转
贺小艳等 ^[21]	胃癌	200 mg	21 d·次 ⁻¹	给药后 21 d	—	TSH 高于正常范围 (11.38 μIU·mL ⁻¹)	甲状腺功能减退	给予甲泼尼龙 (40 mg·d ⁻¹)	加重后自动出院

尼、顺铂、PD-1 拮抗剂、培美曲塞+卡铂、卡铂+紫杉醇各 1 例。

2.6 实验室检测结果及病理诊断

16 例患者中, 11 例在使用帕博利珠单抗后诱发甲状腺功能减退, 4 例诱发甲状腺功能亢进, 1 例

诱发亚急性甲状腺炎; 实验室检测指标异常结果主要反应在血清促甲状腺激素 (TSH), 个别病例记录了游离甲状腺素 (FT4) 等检查指标。

2.7 治疗与临床转归

16 例患者中, 9 例给予左甲状腺素治疗甲状腺

功能减退, 2 例给予甲硫咪唑治疗甲状腺功能亢进, 1 例给予普萘洛尔治疗甲状腺功能亢进并发心动过速, 1 例给予美托洛尔治疗甲状腺功能亢进并发心动过速, 1 例给予泼尼松片治疗亚急性甲状腺炎, 1 例给予甲泼尼龙治疗甲状腺功能减退, 1 例未给予药物治疗; 16 例患者均有临床转归情况描述, 其中 14 例患者经过对症处理后好转, 1 例患者症状加重后自动出院, 1 例患者死于转移性非小细胞肺癌和急性缺血性脑梗死的并发症。

3 讨论

帕博利珠单抗作为 PD-1 抑制剂, 通过阻断免疫检查点增强肿瘤特异性免疫反应而发挥抗肿瘤作用^[22]。该药在激活 T 细胞发挥肿瘤免疫效应的同时也会激活自身免疫反应细胞, 可导致肿瘤患者的多个系统/器官出现免疫相关不良反应 (irAEs)^[23]。ICIs 诱导的 irAEs 可以以不可预测的方式影响任何器官系统。重要的是, irAEs 可以表现为内分泌病变, 包括甲状腺 (甲状腺功能减退或甲状腺中毒)、垂体 (垂体炎)、肾上腺 (肾上腺功能不全) 和胰腺 (糖尿病)。这些事件是接受 PD-1 抑制剂治疗的患者急性和持续性发病常见原因, 甚至可能致命^[24]。PD-1 抑制剂引起甲状腺不良反应的机制有待进一步研究, 甲状腺功能亢进及甲状腺功能减退是原发于抗 PD-1/PD-L1 单抗药物还是继发于甲状腺炎尚不明确。1 项单中心回顾性队列研究表明, 甲状腺不良反应发生率可能与 T 细胞、NK 细胞、单核细胞的数量和功能呈正相关。这项研究分析了 93 例晚期癌症患者, 这些患者至少接受过 1 次帕博利珠单抗治疗。研究发现, 出现甲状腺不良反应的患者外周血中 T 细胞、CD56⁺、CD16⁺ 自然杀伤细胞增多, 中间型 CD14⁺、CD16⁺ 单核细胞表面表达的 HLA-DR 升高, 产生过强的免疫反应^[25]。

发生甲状腺功能障碍通常无症状, 常规实验室检查监测甲状腺功能情况, 偶尔甲状腺炎患者可能出现喉咙痛、心动过速和心悸等其他症状。本次研究发现, 多数病例检测了 TSH 值, TSH 不受甲状腺激素结合球蛋白浓度影响, 也较少受能够影响血清总三碘甲状腺原氨酸 (T3)、血清总甲状腺激素 (T4) 的非甲状腺疾病的干扰, 在甲状腺功能改变时 TSH 的变化较 T3、T4 迅速而显著。

本研究中, 11 例在使用帕博利珠单抗后最终诱发甲状腺功能减退, 其中 6 例由最初甲状腺毒症最终转化为甲状腺功能减退。与相关文献研究报道^[26]

一致, 研究报道中共计 18 例患者使用帕博利珠单抗后出现甲状腺功能障碍, 其中 9 例由最初的甲状腺毒症自发发展为甲状腺功能减退。同时, 帕博利珠单抗等 ICIs 诱发的甲状腺功能障碍不良事件中, 甲状腺功能减退和疑似甲状腺炎性甲状腺功能毒症是最常见的临床表现, 而在经历甲状腺毒症后, 其甲状腺功能可能恢复正常, 但更多转归为甲状腺功能减退^[27-29], 而且甲状腺毒症发展为甲状腺功能减退的时间间隔特别短^[30]。

本研究中, 16 例患者发生甲状腺功能障碍至少在 14 d 后, 最长在给药后 240 d。有文献报道, 帕博利珠单抗引起的甲状腺毒症可持续 21~60 d (中位时间 27 d)^[27]。因此, 临床医生必须对延迟发病的可能性保持警惕, 患者在应用帕博利珠单抗时, 可能不会出现甲状腺功能障碍的临床表现, 应密切关注患者 TSH 等实验室检测指标, 出现问题及时给予相应应对措施。

甲状腺不良反应的严重程度按照美国国家癌症研究所《不良事件通用术语标准》V5.0 (CTCAE V5.0) 进行分级, I 级: 无症状, 仅为临床或诊断所见, 无需治疗; II 级: 有症状, 需要甲状腺抑制治疗 (甲状腺功能亢进症) 或甲状腺激素替代治疗 (甲状腺功能减退), 借助于工具的日常生活活动受限; III 级: 严重, 自理性日常生活活动受限, 需要住院治疗; IV 级: 危及生命, 需要紧急治疗。有文献报道^[31], 抗 PD-1 和 PD-L1 单抗诱发的甲状腺不良事件大多数为 I 级或 II 级, 而 III 级和 IV 级的病例少见, V 级病例更少见。本研究中, 针对不同甲状腺功能障碍的不同表现, 多数病例给予了左甲状腺素 (甲状腺功能减退) 及甲硫咪唑 (甲状腺功能亢进) 等相应药物治疗措施。

综上所述, 在肿瘤中的应用越来越广泛, 其导致的甲状腺功能障碍也时常发生, 甲状腺障碍的发生机制尚未完全阐明。临床工作中, 定期监测甲状腺功能检测指标, 对高级别甲状腺不良反应迅速有效干预, 并预防低级别甲状腺不良反应发展为高级别甲状腺不良反应, 能够更好地改善患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 362: k3529.
- [2] Lee H T, Lee S H, Heo Y S. Molecular interactions of

- antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology [J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1190.
- [3] Kwok G, Yau T C C, Chiu J W, et al. Pembrolizumab (Keytruda) [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(11): 2777-2789.
- [4] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn D J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [5] Brahmer J R, Lacchetti C, Schneider B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [6] Hakami O A, Ioana J L, Ahmad S, et al. A case of pembrolizumab-induced severe DKA and hypothyroidism in a patient with metastatic melanoma [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 18-0153.
- [7] Salangsang J, Sapkota S, Kharel S, et al. A Case of pembrolizumab-induced diabetic ketoacidosis and hyperthyroidism in a patient with recurrent esophageal adenocarcinoma [J]. *Cureus*, 2013, 15(2): e35276.
- [8] Figueroa-Perez P, Kashyap R, Bal D, et al. Autoimmune myasthenia, primary adrenal insufficiency, and progressive hypothyroidism due to pembrolizumab and axitinib combination regimen [J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e16933.
- [9] Sasaki K, Kobayashi S, Kudo M, et al. Hypothyroidism and hypopituitarism as immune-related adverse events due to lenvatinib plus pembrolizumab therapy in the immediate postoperative period after laparoscopic hepatectomy for liver metastases from gastric cancer: A case report [J]. *Surg Case Rep*, 2021, 7(1): 267.
- [10] Cunha C, Silva E, Vieira A C, et al. New onset autoimmune diabetes mellitus and hypothyroidism secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic lung cancer [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2022, 2021: 21-0123.
- [11] Finsterer J. Pembrolizumab-induced hypothyroidism manifesting as myopathy and psychosis [J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(4): 405-406.
- [12] Gaibor C, Das R, Reddy V. Pembrolizumab-induced hypothyroidism: A case report [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41889.
- [13] Matsuoka N, Tsuji K, Ichihara E, et al. Pembrolizumab-induced hypothyroidism caused reversible increased serum creatinine levels: A case report [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 113.
- [14] Imblum B A, Baloch Z W, Fraker D, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis [J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30(2): 163-167.
- [15] Jabkowski J, Loidl A, Auinger B, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis shows PD-L1 expressing histiocytes and infiltrating T cells in thyroid tissue - A case report [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 606056.
- [16] Yamagata S, Kageyama K, Takayasu S, et al. Progression of hypopituitarism and hypothyroidism after treatment with pembrolizumab in a patient with adrenal metastasis from non-small-cell lung cancer [J]. *Intern Med*, 2019, 58(24): 3557-3562.
- [17] 胡敏, 臧锐, 孙建国, 等. 帕博利珠单抗致亚急性甲状腺炎 1 例 [J]. 医药导报, 2021, 40(7): 956-958.
- [18] 毛志远, 王宇, 刘菊琴, 等. 帕博利珠单抗致甲状腺功能亢进 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(12): 663-665.
- [19] 诸慧, 原永芳, 徐影. 帕博利珠单抗致甲状腺功能减退 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(1): 63-65.
- [20] 孙潇泱, 蒋晶晶, 蔡青青, 等. PD-1 抑制剂所致甲状腺毒症 1 例报告 [J]. 中国临床医学, 2019, 26(3): 511-513.
- [21] 贺小艳, 丁玲, 李小亚, 等. 派姆单抗致甲状腺功能减退及肝损害 1 例 [J]. 中国药师, 2019, 22(5): 906-907.
- [22] 王选年, 史焯萍, 岳峰. PD-1/PD-L1 抗体阻断药物的研究进展与临床应用 [J]. 河南师范大学学报: 自然科学版, 2021, 49(2): 87-92.
- [23] 万宝玉, 邓鹏裔, 王朋, 等. 抗 PD-1/PD-L1 单抗药物致甲状腺不良反应的研究进展 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50(2): 256-260.
- [24] Wright J J, Powers A C, Johnson D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 389-399.
- [25] Delivanis D A, Gustafson M P, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2770-2780.
- [26] de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4431-4439.
- [27] 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.
- [28] Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1738-1741.
- [29] 祁玲, 莫红楠, 陈雪莲, 等. 程序性死亡蛋白 1 抗体

- SHR-1210 治疗晚期实体瘤的甲状腺功能相关不良反应 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 772-775.
- [30] de Filette J, Andreescu C E, 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.
- [31] Jaafar J, Fernandez E, Alwan H, *et al.* Programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1 antibodies-induced dysthyroidism [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(5): R196-R211.

[责任编辑 高源]