信迪利单抗致免疫相关内分泌毒性的影响因素分析Δ

周霄怡[1*],毕云龙[2],荆　雨[3#](1.锦州医科大学附属第一医院药学部,辽宁 锦州　121000;2.锦州医科大学附属第一医院骨外科,辽宁 锦州　121000;3.锦州医科大学附属第一医院肿瘤内科,辽宁 锦州　121000)

中图分类号　R969.3;R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2026)09-1195-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.09.15

摘　要　目的　探寻信迪利单抗治疗恶性实体肿瘤后发生免疫相关内分泌毒性的影响因素,为临床合理用药提供参考。**方法**　使用电子病历系统收集2020年1月1日至2024年12月31日锦州医科大学附属第一医院接受信迪利单抗治疗恶性实体肿瘤患者的病历资料,根据患者应用信迪利单抗后是否发生免疫相关内分泌毒性将其分为内分泌免疫相关不良事件(irAEs)组和非内分泌irAEs组。通过单因素与多因素Logistic回归方法探讨预测变量的统计学意义。**结果**　共纳入224例患者,其中非内分泌irAEs组有138例(占61.6%),内分泌irAEs组有86例(占38.4%)。经单因素及多因素Logistic回归分析后发现,治疗1～12个周期是患者发生免疫相关内分泌毒性[比值比(OR)=7.175,95%置信区间(CI)(1.239,41.563),$P<0.05$]、免疫相关高血糖[OR=6.600,95%CI(1.053,41.359),$P<0.05$]及免疫相关亚临床甲减[OR=20.200,95%CI(3.224,126.558),$P<0.05$]的独立影响因素;联合紫杉醇类药物是发生免疫相关亚临床甲亢[OR=6.410,95%CI(1.790,22.955),$P<0.05$]的独立影响因素。**结论**　在接受信迪利单抗治疗的患者中,治疗1～12个周期是免疫相关内分泌毒性、免疫相关高血糖及免疫相关亚临床甲减的危险因素;联合紫杉醇类药物是免疫相关亚临床甲亢的危险因素。建议临床应用信迪利单抗时,尤其是在前几个治疗周期内,应标准化动态监测患者相关内分泌指标,并重点关注联合使用紫杉醇类药物治疗的患者,以警惕内分泌不良事件的发生。

关键词　信迪利单抗;恶性实体肿瘤;免疫相关内分泌毒性;影响因素;甲亢;甲减

Analysis of influencing factors for immune-related endocrine toxicity induced by sintilimab

ZHOU Xiaoyi[1], BI Yunlong[2], JING Yu[3] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121000, China; 2. Dept. of Bone Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121000, China; 3. Dept. of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the influencing factors for immune-related endocrine toxicity in the treatment of malignant solid tumors with sintilimab, aiming to provide a reference for rational drug use. **METHODS** Case data were collected from patients with malignant solid tumors, who were treated with sintilimab at the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University from January 1, 2020 to December 31, 2024, using the electronic medical record system. The patients were divided into an endocrine immune-related adverse events (irAEs) group and a non-endocrine irAEs group based on whether they developed immune-related endocrine toxicity after sintilimab administration. The statistical significance of predictive variables was examined through univariate and multivariate Logistic regression methods. **RESULTS** A total of 224 patients were enrolled, including 138 cases (61.6%) in the non-endocrine irAEs group and 86 cases (38.4%) in the endocrine irAEs group. After univariate and multivariate Logistic regression analysis, a treatment period of 1-12 cycles was identified as an independent influencing factor for immune-related endocrine toxicity [OR=7.175, 95%CI (1.239, 41.563), $P<0.05$], immune-related hyperglycemia [OR=6.600, 95%CI (1.053, 41.359), $P<0.05$], and immune-related subclinical hypothyroidism [OR=20.200, 95%CI (3.224, 126.558), $P<0.05$]. The combination with paclitaxel-based drugs was identified as an independent influencing factor for immune-related subclinical hyperthyroidism [OR=6.410, 95%CI (1.790, 22.955), $P<0.05$]. **CONCLUSIONS** Among patients treated with sintilimab, the treatment cycle is a risk factor for immune-related endocrine toxicity, immune-related hyperglycemia and immune-related subclinical hypothyroidism. The combination of paclitaxel-based drugs is a risk factor for immune-related subclinical hyperthyroidism. It is recommended that when applying sintilimab in clinical practice, especially during the first few treatment cycles, the relevant endocrine indicators should be dynamically monitored in a standardized manner. In addition, special attention should be paid to patients treated with the combination of paclitaxel-based drugs to be vigilant against the occurrence of endocrine adverse events.

KEYWORDS　sintilimab; malignant solid tumor; immune-related endocrine toxicity; influencing factors; hyperthyroidism; hypothyroidism

Δ **基金项目** 辽宁省科技计划联合计划项目(No.2024-MSLH-146)

* **第一作者** 护师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:zhouxy@jzmu.edu.cn

\# **通信作者** 主治医师,博士。研究方向:肺癌、消化道肿瘤。E-mail:JingY@jzmu.edu.cn

据世界卫生组织统计，2020年全球新发癌症病例近2 000万例、死亡约970万例，其中肺癌为癌症死亡的主要原因（18.7%），其次为结直肠癌（9.3%）和肝癌（7.8%）[1]。可见，恶性肿瘤仍是全球重大公共卫生问题。国家癌症中心最新数据显示，2022年我国新发癌症约482万例、死亡约257万例，发病率与死亡率仍呈逐年上升趋势，癌症疾病负担仍持续加重[2]。

信迪利单抗作为我国自主研发的程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）抑制剂，通过特异性结合PD-1，阻断该免疫检查点与程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）的结合，解除T细胞的免疫抑制状态，重新激活效应T细胞的肿瘤杀伤功能，目前已在多种恶性肿瘤中显示出良好的治疗效果[3]。该药于2018年在我国上市，截至2025年已在我国获批淋巴瘤、肝癌、胃癌、肺癌、食管癌等适应证，成为唯一在五大高发瘤种一线治疗中均获批的PD-1抑制剂，且所有获批适应证均被纳入了国家医保目录[4]。然而研究显示，信迪利单抗治疗恶性肿瘤发生免疫相关内分泌毒性的频率较高，其中以甲状腺功能障碍的发生率最高，为10.1%[5]。免疫治疗引起的免疫相关内分泌毒性多呈不可逆性，患者需终身服药[6]。信迪利单抗上市时间短，其在真实世界中免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）发生情况及特点的数据尚不完善，尤其缺少内分泌irAEs影响因素的真实世界研究；且现有相关研究多聚焦于其临床表现，而对其与患者基线特征（如年龄、合并基础疾病）及联合治疗等的关联性尚未系统探讨，临床个体化治疗不足。因此，本文拟探寻使用信迪利单抗治疗恶性实体肿瘤患者发生内分泌irAEs的影响因素，以期对高危患者进行针对性的用药监测，优化用药方案，提高临床治疗安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2020年1月1日至2024年12月31日锦州医科大学附属第一医院（以下简称“我院”）接受信迪利单抗治疗的恶性实体肿瘤患者的电子病历信息，包括患者的基本信息（性别、年龄、体重指数）、既往史（吸烟史、饮酒史、手术史、家族史）、基础疾病（血糖异常、肾功能异常、肝功能异常、心脑血管疾病、高血压）、恶性肿瘤类型（肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、宫颈癌、直肠癌、十二指肠癌）、联合治疗药物（铂类、紫杉醇类、拓扑异构酶抑制剂、抗血管生成类、抗代谢类）、治疗周期以及检验指标[游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）、促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）]。本研究方案已通过我院医学研究伦理委员会审查批准（项目批号：KYLL202557）及受试者知情同意豁免。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）经病理学或组织学检验明确诊断为恶性实体肿瘤；（2）2020年1月—2024年12月在我院至少完成1个周期的信迪利单抗治疗；（3）临床病历资料完整；（4）接受信迪利单抗治疗前留有可评估的基线资料；（5）年龄≥18周岁，一般状况良好，美国东部肿瘤协作组评分为0～1分；（6）以入院当天为时间点评估预计生存时间≥3个月。

本研究的排除标准为：使用信迪利单抗前已出现免疫相关内分泌功能异常者[根据《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2023》[7]判定]。

1.3 研究分组及结局指标

本研究采用巢式病例对照研究设计，根据患者应用信迪利单抗后是否发生免疫相关内分泌毒性，将其分为内分泌irAEs组和非内分泌irAEs组。以年龄、性别及治疗周期为匹配协变量，对内分泌irAEs组与非内分泌irAEs组进行1∶1最近邻倾向性评分匹配。

根据《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2023》[7]，将内分泌irAEs组分为甲状腺功能异常亚组（通过FT3、FT4和TSH检验诊断）、垂体炎亚组（通过脑部磁共振成像和甲状腺功能检测辅助诊断）和高血糖亚组（空腹血糖＞6.1 mmol/L判定为高血糖）。根据《中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》[8]和《甲状腺功能减退症基层诊疗指南（2019年）》[9]中反映甲状腺功能的指标——TSH、FT3和FT4的异常情况，将甲状腺功能异常亚组进一步分为4个小组：（1）临床甲亢小组（与正常值比较，TSH降低，FT3和FT4升高）；（2）亚临床甲亢小组（与正常值比较，TSH降低，FT3和FT4不变）；（3）临床甲减小组（与正常值比较，TSH升高，FT3和FT4降低）；（4）亚临床甲减小组（与正常值比较，TSH升高，FT3和FT4不变）。

1.4 样本量计算

使用观察研究的样本量计算公式 $n=\frac{(\mu_{\alpha/2}\sqrt{2pq}+\mu_{\beta}\sqrt{p_0q_0+p_1q_1})^2}{(p_1-p_0)^2}$[10]，计算得到最小样本量为66。

1.5 统计学方法

使用Excel 2016软件对患者的基本信息、用药情况及不良事件发生情况进行统计，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 $M(Q_1,Q_3)$ 表示，组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。对相关结局指标进行单因素和多因素Logistic回归

分析，相关性以比值比（odds ratio，OR）和95%置信区间（confidence interval，CI）表示。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基本信息

共纳入224例患者，包括内分泌irAEs组86例（占38.4%）和非内分泌irAEs组138例（占61.6%）。发生内分泌irAEs的患者中，6例表现为垂体炎（占7.0%），14例表现为高血糖（占16.3%），66例表现为甲状腺功能异常（占76.7%）。66例甲状腺功能异常患者中，分别有10、18、26、12例表现为免疫相关性临床甲亢、亚临床甲亢、临床甲减和亚临床甲减（分别占15.2%、27.3%、39.4%、18.2%）。纳入患者的恶性肿瘤类型有肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、宫颈癌、直肠癌、十二指肠癌，其中肺癌患者占比最高，其次是胃癌患者。患者基本信息见表1。

表1 患者基本信息

基本信息	内分泌irAEs组（n=86）	非内分泌irAEs组（n=138）	$\chi^2/t/U$	P
性别/例（%）			0.058	0.810
男性	54（62.8）	100（72.5）		
女性	32（37.2）	38（27.5）		
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	64.78±8.62	62.56±9.48	−1.227	0.599
体重指数/例（%）			4.101	0.129
<18.5	10（11.6）	10（7.2）		
18.5～23.9	48（55.8）	104（75.4）		
>24	28（32.6）	24（17.4）		
治疗周期[$M(Q_1,Q_3)$]/个	4（2，8）	4（2，7）	−0.255	0.798
家族史/例（%）	30（34.9）	26（18.8）	0.168	0.682
吸烟史/例（%）	44（51.2）	82（59.4）	0.132	0.249
饮酒史/例（%）	24（27.9）	60（43.5）	3.74	0.053
手术史/例（%）	38（44.2）	34（24.6）	2.576	0.108
血糖异常/例（%）	6（7.0）	34（24.6）	1.152	0.283
肾功能异常/例（%）	0	4（2.9）	2.352	0.125
肝功能异常/例（%）	6（7.0）	10（7.2）	0.006	0.939
心脑血管疾病/例（%）	16（18.6）	26（18.8）	0.049	0.824
高血压/例（%）	26（30.2）	48（34.8）	0.103	0.748
联合化疗/例（%）	64（74.4）	120（87.0）	1.351	0.245
联合靶向/例（%）	14（16.3）	32（23.2）	0.950	0.330
恶性肿瘤类型/例（%）			8.814	0.012
肺癌	34（39.5）	56（40.6）		
胃癌	26（30.2）	48（34.8）		
食管癌	14（16.3）	2（1.4）		
其他	12（14.0）	32（23.2）		

2.2 单因素分析结果

单因素分析结果显示，年龄（OR=2.180，95%CI为1.079～4.403，P<0.05）和治疗周期（OR=5.914，95%CI为1.134～30.832，P<0.05）与免疫相关内分泌毒性的总体发生情况显著相关；年龄（OR=30.503，95%CI为2.454～379.199，P<0.05）和肝功能异常（OR=34.333，95%CI为2.714～434.319，P<0.05）与免疫相关性垂体炎显著相关；治疗周期（OR=6.600，95%CI为1.053～41.359，P<0.05）与免疫相关性高血糖显著相关；治疗剂量（OR=0.988，95%CI为0.978～0.999，P<0.05）与免疫相关性甲状腺功能异常显著相关，结果见表2。联合紫杉醇类药物（OR=4.057，95%CI为1.222～13.469，P<0.05）和年龄（OR=4.673，95%CI为1.339～16.309，P<0.05）与免疫相关性亚临床甲亢显著相关；治疗周期（OR=20.200，95%CI为3.224～126.558，P<0.05）和家族史（OR=6.833，95%CI为1.179～39.610，P<0.05）与免疫相关性亚临床甲减显著相关，结果见表3。

2.3 多因素分析结果

将进行单因素Logistic回归分析后得出的具有统计学意义的影响因素进行多因素Logistic回归分析，结果显示：治疗1～12个周期是发生免疫相关内分泌毒性（OR=7.175，95%CI为1.239～41.563，P<0.05）、免疫相关高血糖（OR=6.600，95%CI为1.053～41.359，P<0.05）和免疫相关亚临床甲减（OR=20.200，95%CI为3.224～126.558，P<0.05）的独立影响因素，为危险因素；联合紫杉醇类药物（OR=6.410，95%CI为1.790～22.955，P<0.05）是发生免疫相关亚临床甲亢的独立影响因素，为危险因素。结果见表4。

表2 内分泌irAEs组及其亚组irAEs的单因素Logistic回归分析结果

影响因素	内分泌总体不良事件			垂体炎亚组			高血糖亚组			甲状腺功能异常亚组		
	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）
年龄	2.180（1.079，4.403）	0.030	2.709（1.359，5.402）	30.503（2.454，379.199）	0.008	34.890（2.596，468.886）	0.649（0.214，1.963）	0.444	0.638（0.241，1.690）	1.118（0.621，2.012）	0.709	3.166（1.452，6.901）
肝功能异常	1.042（0.236，4.605）	0.957	1.808（0.287，11.369）	34.333（2.714，434.319）	0.006	56.667（3.955，811.993）	NA	0.999	NA	1.122（0.266，4.730）	0.875	1.244（0.197，7.862）
治疗剂量	0.998（0.998，1.008）	0.639	0.998（0.987，1.008）	0.977（0.954，1.002）	0.067	0.977（0.953，1.001）	1.012（0.982，1.043）	0.434	NA	0.988（0.978，0.999）	0.029	0.995（0.984，1.006）
治疗周期	5.914（1.134，30.832）	0.035	9.600（1.129，81.603）	NA	0.999	NA	6.600（1.053，41.359）	0.044	9.360（1.722，50.880）	0.548（0.048，6.224）	0.628	1.964（0.457，8.447）

NA：置信区间过大导致无具体值。

表3 不同甲状腺功能异常小组irAEs的单因素Logistic回归分析结果

影响因素	临床甲亢小组			亚临床甲亢小组			临床甲减小组			亚临床甲减小组		
	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）	OR（95%CI）	P	校正OR（95%CI）
年龄	0.697（0.189，2.580）	0.589	1.014（0.284，3.616）	4.673（1.339，16.309）	0.016	6.646（1.771，24.938）	1.507（0.466，4.871）	0.494	2.095（0.686，6.402）	0.697（0.189，2.580）	0.589	0.825（0.266，2.562）
家族史	0.741（0.079，6.919）	0.792	0.685（0.073，6.450）	1.389（0.392，4.918）	0.611	1.289（0.357，4.649）	2.633（0.655，10.592）	0.173	2.480（0.607，10.138）	6.833（1.179，39.610）	0.032	6.500（1.107，38.154）
治疗周期	NA	0.999	NA	1.179（0.340，4.087）	0.795	0.845（0.095，7.498）	1.714（0.187，15.720）	0.634	1.339（0.146，12.312）	20.200（3.224，126.558）	0.001	16.000（2.547，100.517）
联合紫杉醇类药物	NA	0.998	NA	4.057（1.222，13.469）	0.022	3.600（1.052，10.758）	1.109（0.261，4.717）	0.888	0.823（0.192，3.528）	1.495（0.238，9.372）	0.668	1.742（0.331，9.163）

NA：置信区间过大导致无具体值。

表4　内分泌irAEs组及其亚组irAEs的多因素Logistic回归分析结果

irAEs	影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
内分泌毒性	治疗1～12个周期	1.971	0.896	4.834	7.175(1.239,41.563)	0.028
高血糖	治疗1～12个周期	1.887	0.936	4.062	6.600(1.053,41.359)	0.044
亚临床甲亢	联合紫杉醇类药物	1.858	0.651	8.147	6.410(1.790,22.955)	0.004
亚临床甲减	治疗1～12个周期	3.006	0.936	10.306	20.200(3.224,126.558)	0.001

3　讨论

内分泌irAEs的症状不典型，类似于肿瘤本身或抗肿瘤治疗后的症状，可表现为乏力、食欲减退、体重减轻等，不易被识别，大多不会直接危及生命。尽管内分泌irAEs目前已被公认为免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICIs）治疗过程中较为常见的irAEs，但相较于传统治疗手段引起的不良反应，尚未受到足够的重视，若未能及时诊断和管理，有发展为甲状腺危象、肾上腺危象及糖尿病酮症酸中毒的风险。尤其甲状腺功能紊乱会持续存在，这种由于自身免疫造成的内分泌器官损伤是不可逆转的，需要患者终身服用药物治疗[6,11]。因此，探寻信迪利单抗治疗恶性实体肿瘤患者致内分泌irAEs的影响因素，对于临床筛选高风险人群、实现早期识别与精准干预具有重要意义。

有研究发现，PD-1抑制剂相关甲状腺功能异常的发生率可高达40%[12]。本研究纳入患者中甲状腺功能障碍的发生率为29.5%（66/224），考虑可能与信迪利单抗的使用有关。PD-L1在肿瘤细胞表面高表达，同时也在甲状腺等组织中有一定表达，其可抑制T细胞的过度活化，实现免疫抑制。而PD-1抑制剂在杀伤肿瘤细胞的同时，还会阻断甲状腺及其他正常外周组织中的PD-1/PD-L1信号通路，进而使T细胞异常活化，造成免疫失衡，发生免疫相关甲状腺功能障碍[12]。因此，针对临床应用信迪利单抗等PD-1抑制剂治疗的患者，应加强对其甲状腺功能相关指标的动态监测，及时发现甲状腺功能异常的早期迹象，以实现早诊早治。

本研究发现，信迪利单抗联合使用紫杉醇类药物时，会增加免疫相关亚临床甲亢的发生风险。相较于单药治疗，联合治疗的作用机制更为复杂，不同化疗方案可能会导致肿瘤微环境发生不同的改变。紫杉醇类药物具有抑制细胞分裂的能力，一方面可杀伤肿瘤细胞，另一方面也会诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡，引发多种免疫原性效应[13]。Zhou等[14]的一项系统评价和荟萃分析纳入使用PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗的临床试验，结果显示免疫治疗联合化疗组引起的治疗相关不良事件发生率高于免疫治疗联合靶向治疗组及双免疫治疗组。究其原因，传统化疗通过靶向杀伤肿瘤细胞或调节免疫细胞以达到抗肿瘤疗效，而ICIs通过阻断免疫检查点，减少其对免疫系统的负性调节，从而恢复或激活免疫系统以杀伤肿瘤细胞；二者联合治疗可能造成免疫系统过度反应或调节失衡，进而增加irAEs的发生风险[15]。建议临床对使用信迪利单抗联合紫杉醇类药物治疗的患者应提高其甲状腺功能指标的监测频率，重点关注亚临床甲亢相关指标的细微变化；对于计划采用联合治疗的患者，治疗前应全面评估其甲状腺功能基线状态，以减少irAEs的发生。

本研究通过单因素、多因素Logistic回归分析得出，在接受信迪利单抗治疗的恶性实体肿瘤患者中，治疗1～12个周期是发生免疫相关内分泌毒性、免疫相关高血糖以及免疫相关亚临床甲减的危险因素。有研究报道，甲状腺irAEs为PD-1抑制剂最常见不良事件之一，其中甲状腺功能减退发生率最高，且90%接受ICIs单药治疗的患者在治疗初期会发生甲状腺irAEs[16]。Elshafie等[17]的研究也发现，甲状腺irAEs通常在免疫治疗后的10个月内发生。本研究中87.5%发生甲状腺irAEs的患者的不良反应发生时间均在治疗12个周期内，与上述文献结果一致。免疫治疗初期为免疫系统从“抑制状态”向“激活状态”过渡的关键时期，免疫细胞在此期间大量增殖活化；由于内分泌腺体为人体免疫应答的易感靶器官，其细胞表面常高表达PD-L1分子，因此在早期免疫激活过程中，过度活化的免疫细胞及炎症因子易突破内分泌器官的免疫耐受，诱发局部炎症反应，造成内分泌细胞损伤，从而引发早期毒性[18]。因此，可将1～12个治疗周期作为信迪利单抗治疗恶性实体肿瘤患者内分泌irAEs监测的关键窗口期，在此阶段需加强患者内分泌功能指标监测频次，重点将甲状腺功能异常作为高发irAEs的早期迹象；对于在1～12个治疗周期内出现内分泌irAEs的患者，应及时干预，根据内分泌功能异常类型及严重程度调整治疗方案，以减少不良结局的发生。

本研究存在一定的局限性：（1）本研究为基于真实世界的单中心回顾性研究，虽然能够反映临床真实情况，但纳入样本量较小，可能无法完全代表所有患者群体，存在选择偏倚。但本研究在研究前已根据观察研究的样本量公式进行估算，证明本研究的样本量可行。（2）根据肿瘤微环境中细胞毒性免疫细胞的分布和丰度，肿瘤可分为免疫炎症型肿瘤（“热肿瘤”）和免疫排斥型肿瘤（“冷肿瘤”）。其中，“热肿瘤”的特征是抗原释放能力强、T细胞浸润显著，且具有炎症微环境，不仅可能对免疫治疗产生积极反应，还可能通过增强免疫反应而导致irAEs[19]。本研究纳入的肿瘤类型分布不均衡，“热肿瘤”病例数较少，导致统计效能不足，可能无法检出肿瘤类型与irAEs之间的潜在关联。（3）irAEs的判定主要基于患者的实验室动态监测结果，但部分患者并未进行标准化动态监测，这可能对irAEs判定的准确性产生一定影响。后续应纳入多中心证据，并执行标准化动态监测，以验证本研究结果在临床推广的可行性。

综上所述，在使用信迪利单抗治疗恶性实体肿瘤的患者中，内分泌irAEs的发生率为38.4%，其中免疫相关甲状腺功能异常占全部内分泌irAEs的比例最高，为76.7%。治疗1～12个周期是免疫相关内分泌毒性、免疫相关高血糖及免疫相关亚临床甲减的危险因素；联合紫杉醇类药物是免疫相关亚临床甲亢的危险因素。根据以上结果，建议临床在应用信迪利单抗时，尤其是前几个治疗周期内，应警惕内分泌irAEs的发生，对内分泌指标进行标准化动态监测并及时干预；同时，应重点监测联合使用紫杉醇类药物治疗患者的甲状腺功能指标，以尽早发现其甲状腺功能变化，警惕联合治疗加重的内分泌毒性；此外，还可通过进一步探究内分泌毒性的发生机制，促进临床个体化药学服务，提高患者生存质量。

参考文献

[1] BRAY F，LAVERSANNE M，SUNG H，et al. Global cancer statistics 2022：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2024，74(3)：229-263.

[2] HAN B F，ZHENG R S，ZENG H M，et al. Cancer incidence and mortality in China，2022[J]. J Natl Cancer Cent，2024，4(1)：47-53.

[3] HOY S M. Sintilimab：first global approval[J]. Drugs，2019，79(3)：341-346.

[4] 杨丽雄，蔡丽秋. 近5年国家谈判的抗肿瘤药纳入医保的品种及适应证变化分析[J]. 海峡药学，2024，36(10)：118-122.

[5] 费鹏飞. 信迪利单抗联合化疗在真实世界中的毒副反应分析[D]. 西宁：青海大学，2023.

[6] ATKINSON M，LANSDOWN A J. Endocrine immune-related adverse events：adrenal，parathyroid，diabetes insipidus，and lipoatrophy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab，2022，36(3)：101635.

[7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：42-50.

[8] 中华医学会内分泌学分会，中国医师协会内分泌代谢科医师分会，中华医学会核医学分会，等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志，2022，38(8)：700-748.

[9] 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：2019年[J]. 中华全科医师杂志，2019，18(11)：1022-1028.

[10] 李康，贺佳. 医学统计学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2018：178-180.

[11] KOTWAL A，GUSTAFSON M P，BORNSCHLEGL S，et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is associated with increased intrathyroidal T lymphocyte subpopulations[J]. Thyroid，2020，30(10)：1440-1450.

[12] 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.

[13] CHAN O T M，YANG L X. The immunological effects of taxanes[J]. Cancer Immunol Immunother，2000，49(4)：181-185.

[14] ZHOU X X，YAO Z R，BAI H，et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials：a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol，2021，22(9)：1265-1274.

[15] GALLUZZI L，HUMEAU J，BUQUÉ A，et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol，2020，17(12)：725-741.

[16] 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.

[17] ELSHAFIE O，BOU KHALIL A，SALMAN B，et al. Immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies：assessment，management and monitoring in a comprehensive cancer centre[J]. Endocrinol Diabetes Metab，2024，7(4)：e00505.

[18] 王晶晶，郑芬萍. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的临床研究进展[J]. 临床医学进展，2024(2)：2706-2716.

[19] XU Q，HU J，WANG Y，et al. The role of tumor types in immune-related adverse events[J]. Clin Transl Oncol，2025，27(8)：3247-3260.

（收稿日期：2025-12-03　修回日期：2026-04-03）

（编辑：胡晓霖）