



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.009

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.009>

· 论著 ·

免疫检查点抑制剂相关甲状腺炎与桥本甲状腺炎所致甲状腺功能减退的比较性研究

徐慧 王静 孙亚楠 周佳林 王斐 王芳

[摘要] **目的** 探讨免疫检查点抑制剂(ICIs)相关甲状腺功能减退(简称甲减)患者所需左旋甲状腺素钠(LT₄)最佳剂量。**方法** 纳入2018年7月~2023年1月青岛大学附属医院收治的实体恶性肿瘤应用ICIs治疗并出现甲减的患者149例作为ICIs相关甲减组,再纳入同院同期就诊的桥本甲状腺炎所致原发性甲减患者149例作为桥本甲状腺炎组。比较两组患者性别、年龄、BMI、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺抗体水平、LT₄使用剂量及不同ICIs类型应用情况。比较ICIs相关甲减组不同甲状腺自身抗体水平、是否出现一过性甲状腺毒症及使用不同抑制剂患者发生免疫相关不良反应事件(irAEs)后治疗所需最佳LT₄剂量。**结果** ICIs相关甲减组TSH水平及LT₄使用剂量均显著高于桥本甲状腺炎组,FT₄水平显著低于桥本甲状腺炎组($P < 0.05$)。在ICIs相关甲减组中,甲状腺抗体水平阳性患者LT₄使用剂量显著高于甲状腺抗体水平阴性患者;曾有一过性甲状腺毒症患者LT₄使用剂量显著高于直接进展为甲减患者;使用PD-1抑制剂的患者LT₄使用剂量显著高于使用PD-L1抑制剂的患者($P < 0.05$)。**结论** ICIs相关甲减患者甲状腺功能恢复正常时LT₄使用剂量需大于者桥本甲状腺炎所致甲减患者。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 甲状腺不良反应; 桥本甲状腺炎; 甲状腺激素补充剂量

[中图分类号] R581.4

[文献标识码] A

Comparative study of immune checkpoint inhibitor-associated thyroiditis and hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis

Xu Hui*, Wang Jing, Sun Yanan, Zhou Jialin, Wang Fei, Wang Fang.
*Department of Endocrinology and Metabolism, affiliated hospital of Qingdao University, 266000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the optimal required levothyroxine sodium(LT₄) dose in patients with immune checkpoint inhibitors(ICIs)-associated hypothyroidism. **Methods** 149 patients admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2018 to January 2023 with solid malignant tumours treated with ICIs and presenting with hypothyroidism were included as ICIs-associated hypothyroidism group, and 149 patients with primary hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis during the same hospital and period were also included as the Hashimoto's thyroiditis group. To compare gender, age, BMI, thyroid stimulating hormone(TSH), free thyroxine(FT₄), thyroid autoantibody levels, LT₄ use dose, and type of ICIs applied between the two groups. To compare the different thyroid autoantibody levels, the presence of transient thyrotoxicosis and the optimal LT₄ use dose required for treatment after the occurrence of immune related adverse events(irAEs) in patients in ICIs-associated hypothyroidism group using different inhibitors. **Results** TSH levels and LT₄ use dose were significantly higher in ICIs-associated hypothyroidism group than in the Hashimoto's thyroiditis group, and FT₄ levels were significantly lower than in the Hashimoto's thyroiditis group ($P < 0.05$). In the ICIs-associated hypothyroidism group, LT₄ use dose was significantly higher in patients with positive thyroid antibody levels than in those with negative thyroid antibody levels; LT₄ use dose was significantly higher in patients with a history of transient thyrotoxicosis than in patients with direct progression to hypothyroidism; LT₄ use dose was significantly higher in patients with PD-1 inhibitors than in patients with PD-L1 inhibitors. **Conclusion** ICIs-associated hypothyroidism in patients with normalised thyroid function requires a greater LT₄ use dose than in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis.

[Key words] Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events; Adverse thyroid reactions; Hashimoto's thyroiditis; Thyroid hormone supplementation

作者单位:266000 青岛,青岛大学附属医院内分泌与代谢病科(徐慧、王静、孙亚楠、王斐、王芳);聊城市退
役军人医院内分泌科(周佳林)

通讯作者:王斐, E-mail: wfl8661802019@163.com; 王芳, E-mail: 18660291711@163.com

通过调节或干扰免疫系统以治疗恶性肿瘤的疗法被称为免疫疗法^[1]。近年来,包括细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体、程序性死亡受体-1 (PD-1) 及程序性死亡配体-1 (PD-L1) 抗体在内的免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的使用已彻底改变了许多晚期癌症的治疗方式^[2-3]。然而,随着 ICIs 的应用增多,其引起的各种自身免疫性疾病并发症的报道也逐渐增加^[4-5]。自身免疫性疾病统称为免疫相关不良事件 (irAEs),其可发生在人体的各个系统^[6]。其中甲状腺功能障碍作为最常见的内分泌系统 irAEs,在 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的患者中发生率约为 10% ~ 15%,在 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂双药治疗的患者中发生率可达 15% ~ 25%^[7]。本研究通过对应用 ICIs 后出现甲状腺功能障碍及与桥本甲状腺炎所致原发性甲状腺功能减退 (简称甲减) 的患者进行比较,总结 PD-1/PD-L1 抑制剂所致甲状腺相关不良反应的临床特点及治疗所需左旋甲状腺素钠 (LT4) 剂量的影响因素,并对 LT4 最佳剂量作出推断,以期指导临床诊疗,改善患者预后。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 7 月 ~ 2023 年 1 月青岛大学附属医院收治的实体恶性肿瘤应用 ICIs 治疗并出现甲减的患者 149 例作为 ICIs 相关甲减组。纳入标准:(1)应用免疫治疗至少 1 个周期(3 周)且出现甲减;(2)在开始免疫治疗前 1 个月内进行了甲状腺功能及甲状腺抗体水平的检测,每次应用 ICIs 前均进行甲状腺功能检测。排除标准:(1)明确患有严重心肺疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷疾病或接受过器官移植手术;(2)开始 ICIs 治疗前即存在甲状腺功能异常或已进行甲状腺相关药物治疗;(3)临床资料不完整、因失访导致随访数据缺失或因其他原因退出临床研究。同时纳入青岛大学附属医院同期就诊的桥本甲状腺炎所致原发性甲状腺功能减退的患者 149 例作为桥本甲状腺炎组。纳入标准:(1)均符合桥本甲状腺炎的诊断标准^[8];(2)排除其他继发性原因引起的甲减,并应用 LT4 补充治疗至甲状腺功能正常。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审核批准(QYFY WZLL 28232),所有患者在接受免疫治疗前均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料和实验室检查结果,包括性别、年龄、BMI、促甲状腺激素 (TSH)、游离甲状腺素 (FT₄)、甲状腺抗体水平 [甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)]、LT4 使用剂量及不同 ICIs 类型应用情况。对免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能障碍参照《中国

甲状腺疾病诊治指南》^[8]作出如下分类:①一过性的甲状腺毒症:甲状腺相关细胞损伤,进而引起 FT₄ 释放增加,且程度不是很严重,后又迅速出现甲减;②亚临床甲状腺功能亢进:TSH 水平低于正常参考范围下限,同时 FT₄ 正常;③显性甲状腺功能亢进:TSH 水平低于正常参考范围下限同时 FT₄ 高于正常参考范围上限;④亚临床甲减:TSH 水平高于正常参考范围上限而 FT₄ 水平正常;⑤显性甲减:TSH 水平高于正常参考范围上限,同时 FT₄ 水平低于正常参考范围下限。每月复查甲状腺功能,出现甲状腺功能障碍应用 LT4 替代的患者最终药物使用剂量定义为有连续 3 次甲状腺功能检测正常记录时的用药剂量。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。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,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:ICIs 相关甲减组患者男 104 例、女 45 例,年龄 32 ~ 95 岁,平均年龄 (65.16 ± 4.25) 岁,平均 BMI 21.5 kg/m²;桥本甲状腺炎组患者男 104 例、女 45 例,年龄 30 ~ 89 岁,平均年龄 (62.14 ± 3.89) 岁,平均 BMI 22.3 kg/m²,两组患者性别、年龄、BMI 比较均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2. 两组患者 TSH、FT₄ 水平及 LT4 使用剂量比较:ICIs 相关甲减组 TSH 水平及 LT4 使用剂量均显著高于桥本甲状腺炎组,FT₄ 水平显著低于桥本甲状腺炎组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者在 TSH、FT₄ 及 LT4 使用剂量比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	TSH (mIU/L)	FT ₄ (pmol/L)	LT4 使用剂量 (pmol/L)
ICIs 相关甲减组	149	44.70 (14.73, 82.03)	8.00 (4.23, 11.35)	0.96 (0.62, 1.49)
桥本甲状腺炎组	149	15.87 (8.69, 33.92)	11.62 (7.93, 14.20)	0.83 (0.63, 1.18)
Z 值		5.442	-5.599	-2.026
P 值		<0.001	<0.001	0.043

3. ICIs 相关甲减组不同类型患者 LT4 使用剂量比较:在 ICIs 相关甲减组中,67 例甲状腺抗体水平 (TgAb、TPOAb) 阳性患者 LT4 使用剂量显著高于 82 例甲状腺抗体水平阴性患者 [1.36 (0.84, 1.69) pmol/L 比 0.78 (0.54, 1.16) pmol/L, $Z = -4.335$, $P < 0.001$]; 45 例曾有一过性甲状腺毒症患者 LT4 使用剂量显著高于

104 例直接进展为甲减患者[1.11(0.80,1.66) pmol/L 比 0.83(0.59,1.41) pmol/L, $Z = -2.109, P = 0.035$]; 129 例使用 PD-1 抑制剂患者的 LT4 使用剂量显著高于 20 例使用 PD-L1 抑制剂患者[1.07(0.63,1.53) pmol/L 比 0.67(0.47,1.05) pmol/L, $Z = -2.473, P = 0.013$]。

讨 论

自 2011 年美国食品和药物管理局(FDA)首次批准伊匹木单抗(ipilimumab)以来,ICI 已成为用于治疗各种类型恶性肿瘤的新型药物^[9],在肿瘤治疗领域的应用越来越广泛。与化疗相比,免疫治疗相关的不良反应发生率较低,但器官特异性免疫相关不良事件如甲状腺功能异常和间质性肺炎发生率明显增加^[10]。其中,甲状腺相关不良反应作为最为常见的内分泌系统不良反应,绝大多数会发展成为永久性的甲减^[11]。这已成为临床实践中甲减的重要原因之一。患者往往需终生服药、定期检测,严重者甚至需中断患者肿瘤的治疗,严重影响了患者生活质量,因此更应关注其在诊断、监测和治疗方面的进展。

此前已有多项针对 ICI 相关甲状腺不良反应的研究。目前甲状腺 irAEs 被认为是一种自身免疫 T 细胞对甲状腺的攻击而引发的免疫介导的甲状腺炎^[12],但并不是所有患者都表现为典型的短暂性甲状腺毒症伴甲减期的甲状腺炎样表现,单纯的甲状腺毒症与直接进展为甲减的患者均有报道^[13-14]。针对 ICI 所致甲状腺不良反应发生的影响因素已有了多方面的研究和探讨,目前有研究指出女性、联合用药、较高的 TSH 基线及甲状腺自身抗体阳性为 ICI 相关甲状腺 irAEs 发病的独立影响因素^[15-16],但对其治疗所需补充最佳 LT4 剂量及与桥本甲状腺炎的比较仍无较多探讨。研究证明,在治疗初期给予患者 LT4 最佳剂量可能会最大限度地减少后续患者发生甲减或医源性甲状腺功能亢进的不良后果,并提高生活质量^[17]。本文旨在通过对 ICI 相关性甲状腺炎与桥本甲状腺炎所致甲减患者进行对比分析,进一步总结 ICI 相关甲状腺炎所致甲减患者的临床特点和影响因素,得出 ICI 相关甲减所需 LT4 的最佳补充剂量,以指导临床用药,改善患者预后。

在本研究中,ICI 相关甲减组每日需补充的 LT4 剂量高于桥本甲状腺炎组。与以前的研究相比^[18-19],我们得到的补充用药剂量相对较小,但相对于桥本甲状腺炎组来说,已经有了显著差别。针对 ICI 相关甲减治疗所需 LT4 剂量可能的影响因素,我们进一步做了分析。有研究指出应用 PD-1 抑制剂治疗后出现甲状腺功能障碍的患者大多存在甲状腺自身抗体阳性

($P < 0.01$)^[20]。我们按照甲状腺自身抗体是否阳性将患者分为两类后进行比较,得出合并甲状腺抗体阳性患者每日所需 LT4 剂量高于抗体阴性患者。这表明甲状腺自身抗体阳性不仅与 ICI 相关甲状腺炎的发生相关,也与 ICI 相关甲减的用药剂量有关联。这提示我们 PD-1/PD-L1 抑制剂所引发的甲状腺不良反应可能不仅是阻断了 PD-1/PD-L1 通路促进了自身免疫 T 细胞的活化,也可能激活了本身存在的自身免疫性甲状腺炎。此前关于辅助性 T 细胞 17(Th17s)与调节 T 细胞(Tregs)的比值在桥本甲状腺炎发病中的重要性已被大量文献证实^[21-23]。而 Fang 等人^[24]的研究证明 PD-1/PD-L1 途径可能通过抑制 Th17s 的活化也参与了桥本甲状腺炎的发病。该研究重点关注了桥本甲状腺炎患者中 PD-1 与 PD-L1 在 Th17s 上的表达,研究结果证明在桥本甲状腺炎组中患者总体 Th17s 百分比增加,但 PD-1 受体上表达的 Th17s 百分比降低,提示阻断 PD-1/PD-L1 通路引起对 Th17 活性的控制缺失参与了桥本甲状腺炎的发病进程。所以,当应用 ICI 对恶性肿瘤患者进行治疗时,若合并甲状腺抗体阳性时会加速淋巴细胞的浸润,使患者原本就存在的亚临床桥本甲状腺炎加重,而不单纯是 ICI 介导的甲状腺炎。因此,合并甲状腺抗体阳性的患者需要更大的 LT4 补充剂量。这不仅证明了甲状腺抗体与 ICI 相关的甲状腺 irAEs 发病率之间的关联,也提示甲状腺抗体阳性是未来发生 ICI 相关甲状腺不良反应的潜在危险因素。

本研究中,发生一过性甲状腺毒症的患者所用 LT4 的剂量更大。这与 Mosafieri 等^[15]的研究相一致,反映了与渐进性甲减症相比,伴有一过性甲状腺毒症的 ICI 相关甲状腺炎患者的腺体破坏更为严重。ICI 相关的一过性甲状腺毒症伴有随后的甲减和直接进展为甲减病因学上可能是不同的,而不是同一疾病过程的不同表现,发生一过性甲状腺毒症的 ICI 相关甲状腺炎患者需要更大的 LT4 补充剂量。

此外,针对不同 ICI 所致甲状腺 irAEs 发病率的不同,本研究区分了应用 PD-1 抑制剂所致甲状腺不良反应患者及 PD-L1 抑制剂所致甲状腺不良反应患者,比较两者用药剂量。PD-1 抑制剂所引起的甲减患者相较于 PD-L1 抑制剂所需的 LT4 补充剂量更大。由于本研究目前缺乏应用 CTLA-4 抑制剂及联合用药的患者数据,此处仅能说明 PD-1 抑制剂与 PD-L1 抑制剂所致甲减在患者用药剂量上的区别,无法证明 ICI 抑制剂类型与 ICI 相关的甲状腺 irAEs 严重程度之间的关联。在正常生理条件下,作为免疫检查点的 PD-1 与其两个配体 PD-L1 和 PD-L2 相互作用,通过抑制 T

细胞功能,上调 Treg,降低自身免疫,促进自我耐受,通过负性免疫来调节人体免疫系统^[25]。PD-1 抑制剂通过阻断 PD-1 受体与 PD-L1 配体和 PD-L2 配体的结合来调节 T 细胞介导的免疫反应,打破肿瘤的免疫逃逸,重新激活自身免疫 T 细胞,在杀伤肿瘤的同时也激活了自身免疫。而 PD-L1 抑制剂与 PD-1 结合后抑制 T 细胞活化,在下游打断 PD-L1 通路,抑制 T 细胞受体向下游传递,导致细胞周期停滞,阻止 T 细胞增殖^[20]。目前研究证实,尽管 PD-L2 在肿瘤组织中的表达及其与 PD-1 轴靶向治疗反应的相关性研究不如 PD-L1 深入,但与 PD-L1 类似,PD-1 与 PD-L2 的相互作用同样抑制了 T 细胞的增殖、细胞因子产生并引起了 T 细胞溶解。因此,PD-1 抑制剂所激活的自身免疫更强,对甲状腺的破坏更大,治疗所需 LT4 剂量更大。但由于本研究中应用 PD-L1 抑制剂治疗的患者样本量较小,未来仍需更大的数据库来验证。

本研究也有一定的局限性;首先,在入组的患者中,没有应用 CTLA-4 抑制剂或联合应用 ICI 的患者,并且其中应用 PD-L1 抑制剂进行治疗的患者例数太少,引发了信息偏移;其次,ICI 治疗过程中由于联合化疗或其他治疗手段经常使用抗酸剂、质子泵抑制剂和小剂量糖皮质激素,以防止常见的不良反应,如恶心、疲劳、呕吐,可能会对甲状腺激素水平产生一定影响,干扰了 LT4 用量。

综上所述,本研究通过 ICI 相关甲状腺炎与桥本甲状腺炎所致甲减的对比,得到不同甲减病因,在初始发病时 TSH、FT₄ 及恢复甲状腺正常功能时所需 LT4 剂量有差异。其中 ICI 相关甲减患者所需 LT4 补充剂量更大,而患者是否伴有甲状腺自身抗体阳性、是否曾有一过性甲状腺毒症及所用 ICI 类型均与 ICI 相关甲减补充 LT4 用量相关。

参 考 文 献

- [1] Chera A, Stancu AL, Bucur O. Thyroid-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1010279.
- [2] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors; consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.
- [3] Deligiorgi MV, Sagredou S, Vakkas L, et al. The continuum of thyroid disorders related to immune checkpoint inhibitors: still many pending queries [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5277.
- [4] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolanev SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.
- [5] 葛程程,谷立杰. 免疫检查点抑制剂相关肾损伤研究进展 [J]. *中国综合临床*, 2024, 40(4): 316-320.
- [6] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of En-

ocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens; A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.

- [7] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1535-1546.
- [8] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(10): 876-882.
- [9] Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 389-399.
- [10] Lu Y, Xu M, Guan L, et al. PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Immunother*, 2022, 45(5): 243-253.
- [11] 张添添,胡佳丽,高文仓. PD-1/PD-L1 抑制剂相关甲状腺不良反应研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 664-667.
- [12] Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, et al. Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): e3704-e3713.
- [13] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60.
- [14] Weber JS, D' Angelo S P, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384.
- [15] Mosaferi T, Tsai K, Sovich S, et al. Optimal Thyroid Hormone Replacement Dose in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Hypothyroidism Is Distinct from Hashimoto's Thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 496-504.
- [16] 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.
- [17] Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction [J]. *Archives of medical research*, 2006, 37(1): 133-139.
- [18] Ma C, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. The Impact of High-Dose Glucocorticoids on the Outcome of Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Thyroid Disorders [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(7): 1214-1220.
- [19] Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Thyroid*, 2018, 28(10): 1243-1251.
- [20] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, 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.
- [21] González-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity [J]. *Endocrine*, 2016, 52(1): 30-38.
- [22] Cao Y, Jin X, Sun Y, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance [J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(1): 35-45.
- [23] 李莉华. 维生素 D、调节性 T 细胞与自身免疫性甲状腺疾病的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(5): 359-360.
- [24] Fang J, Yu L, Zhuang LG, et al. The changes in peripheral blood Th17 and Treg ratios in Hashimoto's thyroiditis are accompanied by differential PD-1/PD-L1 expression [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 959477.
- [25] Yearley JH, Gibson C, Yu N, et al. PD-L2 Expression in Human Tumors; Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3158-3167.

(收稿日期:2024-05-26)

(本文编辑:李丹青)