

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.05.005

# 自身免疫性疾病与多发性骨髓瘤的因果关系： 一项孟德尔随机化研究

王永茹<sup>1</sup> 刘乃婕<sup>1</sup> 王亭月<sup>1</sup> 刘艳玲<sup>1</sup> 孔涵<sup>2</sup><sup>1</sup> 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

**摘要** **目的** 通过孟德尔随机化分析方法探究 9 种自身免疫性疾病与多发性骨髓瘤的因果关系, 为多发性骨髓瘤的临床治疗研究提供新思路。**方法** 从已发表的全基因组关联研究中选择了 9 个自身免疫性疾病, 提取这些自身免疫性疾病的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量。通过双样本和多变量孟德尔随机化分析, 来评估自身免疫性疾病与多发性骨髓瘤的因果关系, 逆方差加权法(IVW)作为主要的分析方法, 使用加权中位数、加权模式法、MR-Egger 回归等方法对结果进行异质性检验、多效性检验和敏感性分析。**结果** 逆方差加权法分析结果显示, 甲状腺功能减退症( $OR=0.548, 95\%CI:0.347\sim0.866, P=0.010$ )和类风湿性关节炎( $OR=0.972, 95\%CI:0.954\sim0.991, P=0.005$ )与多发性骨髓瘤皆呈负向因果关系。敏感性分析结果表明结果稳健, MR-Egger 截距分析未检测到潜在的水平多效性。多变量孟德尔随机化结果显示, 甲状腺功能减退症与多发性骨髓瘤的因果关联不显著, 类风湿性关节炎对多发性骨髓瘤有直接的负向因果关系。反向孟德尔随机化显示, 两疾病不存在反向因果关系。**结论** 类风湿性关节炎与多发性骨髓瘤之间可能存在负向因果关系, 且独立作用于多发性骨髓瘤的发病。

**关键词** 类风湿性关节炎; 甲状腺功能减退症; 多发性骨髓瘤; 因果关联; 孟德尔随机化  
**中图分类号**: R551 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2025)10-406-05

## The causal association between autoimmune diseases and multiple myeloma: a Mendelian randomization study

WANG Yongru<sup>1</sup>, LIU Naijie<sup>1</sup>, WANG Tingyue<sup>1</sup>, LIU Yanling<sup>1</sup>, KONG Han<sup>2</sup><sup>1</sup>Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;<sup>2</sup>School of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract: Objective** To explore the causal relationship between nine autoimmune diseases and multiple myeloma by Mendelian randomization analysis method, and to provide new ideas for the clinical treatment research of multiple myeloma. **Methods** Nine autoimmune diseases were selected from published genome-wide association studies and SNPs of these autoimmune diseases were extracted as instrumental variables. Two-sample and multivariate Mendelian randomization analyses were used to assess the causal relationship between autoimmune diseases and multiple myeloma, with inverse variance weighting (IVW) as the primary analytical method, and heterogeneity tests, multiple validity tests, and sensitivity analyses of the results were performed using the weighted median, the weighted mode method, and MR-Egger regression. **Results** The results of the inverse variance weighting method analysis showed a negative causal relationship between both hypothyroidism ( $OR=0.548, 95\%CI:0.347\sim0.866, P=0.010$ ) and rheumatoid arthritis ( $OR=0.972, 95\%CI:0.954\sim0.991, P=0.005$ ) and multiple myeloma. Sensitivity analyses showed robust results, and MR-Egger intercept analysis did not detect potential horizontal pleiotropy. Multivariate Mendelian randomization showed a non-

significant causal association between hypothyroidism and multiple myeloma, and a direct negative causal association between rheumatoid arthritis and multiple myeloma. Reverse Mendelian randomization showed no reverse causality between the two diseases. **Conclusion** There may be a negative causal relationship between rheumatoid arthritis and multiple myeloma and an independent role in the development of multiple myeloma.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Hypothyroidism; Multiple myeloma; Causality; Mendelian randomization

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM), 是一种浆细胞系恶性肿瘤, 是血液系统第二常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 预后较差。其特征是骨髓中克隆浆细胞增殖, 通常伴随着血清或尿液中可检测的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS) 是 MM 及相关疾病的前兆<sup>[2]</sup>。由于血液中的浆细胞克隆性增生, 导致体内多器官损伤, 患者最终出现骨质破坏、贫血、肾功能不全、高钙血症等临床症状<sup>[3]</sup>, 尽管最近在临床治疗中取得了一些进展, 但 10 年生存率也仅为 17%<sup>[4]</sup>。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究被广泛地应用于推断风险因素和疾病结果之间的因果关系。MR 研究在因果关系探究中存在独特的价值<sup>[5]</sup>。MR 研究利用单核苷酸多态性 (SNP) 作为工具变量, 来推断暴露因素与研究结局的因果关系。因为遗传变异是在疾病发病前受孕时随机分配的, 故而可有效地排除混杂因素, 来确定特定结果的因果关系<sup>[6]</sup>。

MM 的发病机制与慢性免疫失调密切相关, 但自身免疫性疾病 (AIDs) 与 MM 的因果关系仍存争议。例如观察性研究提示类风湿关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮 (SLE) 等 AIDs 可能通过炎症因子网络失衡 (如 IL-6、VEGF 异常激活) 促进浆细胞恶性转化, 且 MM 合并自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 患者预后显著恶化<sup>[7]</sup>。然而, 基于 75 422 例人群的 iStopMM 前瞻性研究否定了 AIDs 与意义未明 MGUS 的关联, 提示既往结论可能受检测偏倚混淆<sup>[8]</sup>。本研究旨在通过双向 MR 分析, 明确 AIDs 与 MM 的因果关系。

## 1 数据与方法

### 1.1 数据来源

选取 9 种常见的 AIDs: 硬皮病、银屑病、1 型糖尿病、RA、甲状腺功能亢进症 (简称甲亢)、甲状腺功能减退症 (简称甲减)、SLE、白癫风和重症肌无力, 变量来自 GWAS 数据库。MM 作为结局, 数据来源相同, 数据集包括 601 例患者样本和 372 016

例健康对照, 共有 8 615 746 个 SNP。在多变量 MR 研究中, 选取骨质疏松症、身体质量指数 (BMI)、心血管疾病与甲减和 RA 分别进行多变量 MR 分析。详见表 1。本研究基于现有公开数据库分析, 不涉及伦理审批问题。

表 1 GWAS 数据汇总信息

名称	GWAS ID	样本数量	SNP 数量	人群	年份
系统性红斑狼疮	ebi-a-GCST90018917	482 911	2 498 877	European	2021
银屑病	ebi-a-GCST90018907	483 174	24 191 364	European	2021
白癫风	ukb-a-115	337 159	10 984 596	European	2017
甲亢	ebi-a-GCST90038636	484 598	9 587 836	European	2021
类风湿性关节炎	ebi-a-GCST90038685	484 598	9 587 836	European	2021
硬皮病	ukb-b-17670	462 933	9 851 867	European	2018
重症肌无力	ebi-a-GCST90093061	38 243	23 679 120	European	2022
1 型糖尿病	ebi-a-GCST90014023	520 580	59 999 551	European	2021
多发性骨髓瘤	ieu-b-4957	372 617	8 615 746	European	2021
骨质疏松症	ukb-a-87	337 159	10 894 596	European	2017
BMI	ieu-a-94	60 586	2 736 876	European	2013
心血管疾病	finn-b-19_CVD	NA	16 380 466	European	2021
甲减	ukb-a-523	337 199	10 894 596	European	2017

### 1.2 方法

**1.2.1 三个基本假设** MR 分析基本思想是利用与暴露强相关的 SNP 作为工具变量, 研究暴露与结局的因果关系<sup>[9]</sup>。工具变量 IV 需要满足三个核心假设方可纳入 MR 研究<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 筛选工具变量 (IV)** 为满足 MR 分析三个基本假设: 1) 筛选与暴露密切相关的 SNP, 设置 P 值 ( $P < 5e-08$ ) 和连锁不平衡参数 ( $r^2 = 0.001$ , kb = 10 000), 消除连锁不平衡的 SNP, 从而确保 IV 满足独立性。2) 分别利用 Cochran's Q、MR-Egger、Leave-One-out 检验 IV 的异质性、多效性和敏感性。

### 1.3 MR 分析

采用随机效应逆方差加权法 (inverse-variance Weighted, IVW) 进行两样本 MR 分析, 同时使用 MR-Egger 回归、加权中位数法 (weighted median, WM) 对 IVW 结果进行补充。本研究通过敏感性分析和异质性检验来确保 IVW 结果的有效性和稳健性。由于结果是二分类, 还将效应估计值进一步

转换为优势比(odds ratio, OR)表现研究对象之间的因果关系。作为两样本 MR 的延伸,多变量 MR (MVMR) 通过将所有暴露因素纳入统一模型来估计各种风险因素对结局的影响。提取显著相关的 SNP 与现有的暴露 IV 结合。排除重复的 SNP,从暴露和结果中获得每个 SNP 的影响和相应的标准误差。使用基于加权线性回归的 IVW 方法用于推断因果关系。研究使用 Rstudio 4.3.2 版本、TwoSample MR 包、Mendelian Randomization 包和 MVMR 包等进行分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 工具变量(IV)的选取

根据筛选标准选取 IV 纳入研究。每个 IV 的  $F$  统计量均  $> 10$ , 表明研究中存在弱工具变量偏倚的证据较低。

### 2.2 两样本 MR 分析

IVW 结果显示 RA 和甲减与 MM 之间皆呈负相关;其余 4 种方法均得出相同结果。剩余 AIDs 未见因果关联。见表 2。

表 2 自身免疫性疾病与 MM 的 MR 研究结果

暴露	nSNP	$\beta$	se	P	OR(95%CI)
<b>RA</b>					
MR-Egger	10	-0.017	0.017	0.354	0.983(0.951~1.017)
Weighted median	10	-0.025	0.012	0.043	0.975(0.952~0.999)
IVW	10	-0.028	0.010	0.005	0.972(0.954~0.991)
Simple mode	10	-0.025	0.016	0.145	0.975(0.942~1.009)
Weighted mode	10	-0.024	0.012	0.082	0.976(0.954~0.999)
<b>甲减</b>					
MR-Egger	3	-1.748	1.578	0.468	0.174(0.008~3.838)
Weighted median	3	-0.648	0.290	0.026	0.523(0.301~0.908)
IVW	3	-0.601	0.234	0.010	0.548(0.347~0.866)
Simple mode	3	-0.724	0.351	0.175	0.485(0.251~0.935)
Weighted mode	3	-0.710	0.337	0.170	0.492(0.260~0.928)
<b>SLE</b>					
MR-Egger	5	<0.001	<0.001	0.928	1.000(0.999~1.001)
Weighted median	5	<0.00	<0.001	0.567	1.000(1.000~1.000)
IVW	5	<0.00	<0.001	0.497	1.000(1.000~1.000)
Simple mode	5	<0.001	<0.001	0.852	1.000(1.000~1.000)
Weighted mode	5	<0.001	<0.001	0.682	1.000(1.000~1.000)
<b>银屑病</b>					
MR-Egger	10	<0.001	<0.001	0.993	1.000(1.000~1.000)
Weighted median	10	<0.001	<0.001	0.959	1.000(1.000~1.000)
IVW	10	<0.001	<0.001	0.958	1.000(1.000~1.000)
Simple mode	10	<0.001	<0.001	0.636	1.000(0.999~1.000)
Weighted mode	10	<0.001	<0.001	0.963	1.000(1.000~1.000)

表 2 自身免疫性疾病与 MM 的 MR 研究结果(续表)

暴露	nSNP	$\beta$	se	P	OR(95%CI)
<b>甲亢</b>					
MR-Egger	17	0.029	0.021	0.193	1.029(0.988~1.072)
Weighted median	17	0.013	0.016	0.399	1.014(0.982~1.046)
IVW	17	0.005	0.012	0.675	1.005(0.982~1.029)
Simple mode	17	<0.001	0.024	0.994	1.000(0.953~1.049)
Weighted mode	17	0.014	0.016	0.384	1.014(0.984~1.046)
<b>重症肌无力</b>					
MR-Egger	6	<0.001	<0.001	0.970	1.000(0.999~1.001)
Weighted median	6	<0.001	<0.001	0.208	1.000(0.999~1.000)
IVW	6	<0.001	<0.001	0.113	1.000(0.999~1.000)
Simple mode	6	<0.001	<0.001	0.361	1.000(0.999~1.000)
Weighted mode	6	<0.001	<0.001	0.319	1.000(0.999~1.000)
<b>白癜风</b>					
MR-Egger	3	4.859	4.845	0.499	128.936(0.009686289~1.716283e+06)
Weighted median	3	0.174	0.288	0.546	1.190(0.658~2.151)
IVW	3	0.133	0.236	0.573	1.142(0.719~1.814)
Simple mode	3	0.235	0.339	0.559	1.266(0.647~2.474)
Weighted mode	3	0.228	0.342	0.573	1.256(0.645~2.447)
<b>I 型糖尿病</b>					
MR-Egger	81	<0.001	<0.001	0.950	1.000(1.000~1.000)
Weighted median	81	<0.001	<0.001	0.554	1.000(1.000~1.000)
IVW	81	<0.001	<0.001	0.748	1.000(1.000~1.000)
Simple mode	81	<0.001	<0.001	0.454	1.000(1.000~1.000)
Weighted mode	81	<0.001	<0.001	0.726	1.000(1.000~1.000)
<b>硬皮病</b>					
MR-Egger	5	0.102	0.047	0.120	1.108(1.009~1.216)
Weighted median	5	0.040	0.029	0.166	1.040(0.983~1.102)
IVW	5	0.019	0.038	0.612	1.020(0.946~1.099)
Simple mode	5	0.032	0.044	0.508	1.033(0.948~1.126)
Weighted mode	5	0.041	0.030	0.255	1.041(0.980~1.106)

注:SNP 为单核苷酸多态性, $\beta$  是等位基因的效应值,se 是  $\beta$  的标准误差。

在甲减和 RA 与 MM 的关联研究中,5 种统计方法结果相似且总效应值方向一致,呈负向相关。结果表明甲减和 RA 可能是 MM 的限制因素,甲减为暴露时森林图见图 1A,散点图见图 1A。RA 为暴露时森林图见图 2B,散点图见图 2B。

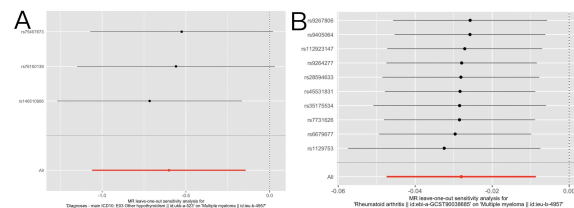


图 1 MR 森林图

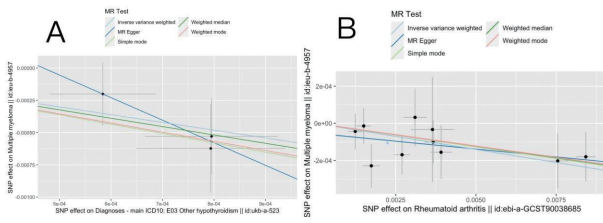


图 2 MR 散点图

2.3 敏感性分析

2.3.1 异质性与水平多效性检验 MR-Egger 回归截距显示不存在水平多效性, Cochran'Q 检验表明不存在异质性。见表 3。

表 3 两样本 MR 研究的敏感性分析

暴露	结局	异质性		MR-Egger	
		MR-Egger	IVW	Intercept	P
甲减	MM	P=0.8313031	P=0.7463836	0.0008	0.597
RA		P=0.8969279	P=0.9014509	-5.354772e-05	0.454

2.3.2 Leave-one-out 法检验 依次剔除各 SNP 后,剩余的 SNPs 的 IVW 分析结果与纳入全部 SNPs 的分析结果相近(见图 3),均未发现对因果关联估计值影响较大的 SNP。漏斗图中显示的因果效应分布基本对称,不受潜在因素影响而发生偏倚。见图 4。

2.4 多变量 MR 分析(MVMR)

为矫正骨质疏松症、BMI 和心血管疾病的影响,对甲减和 RA 分别进行 MVMR 分析,结果提示甲减因果关系不显著,RA 依然与 MM 风险呈负向因果关系。见表 4。

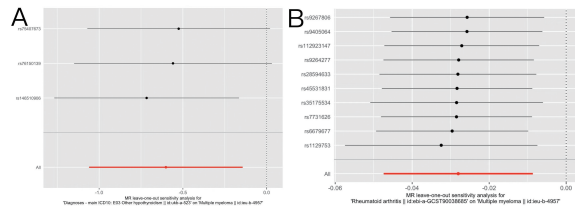


图 3 “Leave-one-out”敏感性分析结果

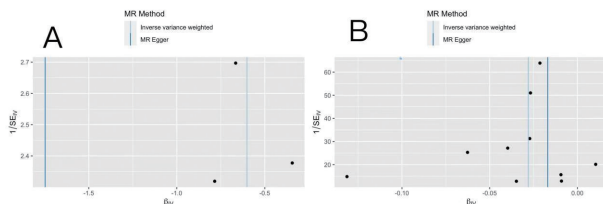


图 4 MR 漏斗图

表 4 MVMR 分析结果

MVMR	暴露	nSNP	$\beta$	se	OR(95%CI)	P
RA	骨质疏松症	1	0.021	0.012	1.021(0.996~1.046)	0.092
	BMI	384	<0.001	<0.001	0.999(0.999~1.000)	0.935
	心血管疾病	5	0.001	<0.001	1.000(1.000~1.001)	0.027
	类风湿性关节炎	6	-0.020	0.009	0.979(0.961~0.998)	0.032
甲减	骨质疏松症	1	0.014	0.012	1.023(0.989~1.039)	0.252
	BMI	404	<0.001	<0.001	0.999(0.999~1.000)	0.896
	心血管疾病	5	0.001	<0.001	1.000(1.000~1.001)	0.036
	甲减	2	0.014	0.101	1.014(0.832~1.235)	0.886

2.5 反向 MR 分析

IVW ( $P = 0.333$ ,  $OR = 1.142$ ,  $95\% CI: 0.873 \sim 1.493$ ), MR-Egger ( $P = 0.124$ ,  $OR = 1.652$ ,  $95\% CI: 0.903 \sim 3.022$ ), Weighted median ( $P = 0.069$ ,  $OR = 1.357$ ,  $95\% CI: 0.977 \sim 1.884$ ), Simple mode ( $P = 0.209$ ,  $OR = 1.486$ ,  $95\% CI: 0.821 \sim 2.693$ ), Weighted mode ( $P = 0.156$ ,  $OR = 1.496$ ,  $95\% CI: 0.880 \sim 2.544$ ) 结果显示 MM 不是 RA 的影响因素,无因果关联。

3 讨论

本研究利用公开 GWAS 数据,采用了两样本 MR 以及 MVMR 分析方法,探究遗传基因层面上的自身免疫性疾病与 MM 之间的因果关联。结果显示,RA 和甲减与 MM 之间存在负向因果关系,但 MVMR 显示甲减对 MM 的结果不显著,提示对待该结论需谨慎。在 MVMR 分析中,将常见的影响因素(骨质疏松症、身体质量指数(BMI)、心血管疾病)与 RA 结合分析,结果显示 RA 独立于这些因素作用于 MM 的发病。反向 MR 显示 MM 与 RA 之间不存在明显的因果关系。本研究以 SNP 作为工具变量,极大程度地排除了后天混杂因素的干扰,加强了 RA 是 MM 的限制因素的因果关系证据。对 RA 与 MM 因果关系的明确,有助于后续对 MM 治疗方案的研究。

探究暴露因素与 MM 之间的因果关系对于疾病的预防和改善治疗方案的制定至关重要。MM 被认为是一种难以治愈的疾病,传统方案效果有限<sup>[11]</sup>。在近年来通过研发不同种类的靶向治疗新药,如蛋白酶抑制剂等,与化疗、免疫调节药物相结合,在临床试验中获得了更好的治疗效果<sup>[12-13]</sup>。既往研究发现,RA 与 MM 都与 IL-6 和 IL-6R 的异

常表达有着较为密切的关系<sup>[14]</sup>,新的靶向治疗药物作用于肿瘤细胞或骨髓微环境,通过抑制 IL-6 或 IL-6R 作用可能起到延缓抑制 IL-6 依赖的骨髓瘤发展的治疗效果<sup>[15]</sup>。RA 作为一种自身免疫性疾病,是由于免疫系统的异常激活损害健康组织,而 MM 的发病源于肿瘤细胞对免疫系统的抑制。近年来一些研究提出使用免疫检查抑制剂 (ICPi) 来进行恶性肿瘤的免疫治疗<sup>[16]</sup>,研究关注 AIDs 与肿瘤发生的相关机制,可能有助于新的靶向药物开发以及药物的组合治疗在免疫疗法中取得新的进展。

尽管 RA 与 MM 的关联和具体机制还不完全清楚,但相信随着基因遗传学和生物信息技术的不断发展,RA 对 MM 产生限制的机制也会逐渐明晰,为探索 MM 更多的治疗方案作出贡献。

综上所述,本研究采用两样本 MR、反向 MR 分析方法以及 MVMR,探究了 9 种 AIDs 与 MM 的发病之间的因果关系,并进行了相关探索,结果显示 RA 可能以某种机制限制 MM 的发病。应考虑将 RA 与 MM 的发病机制结合起来,在临床环境中进行进一步研究。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] van de Donk N, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2021, 397 ( 10272 ): 410-427. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (21)00135-5.
- [2] Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2015, 385(9983): 2197-2208. DOI: 10. 1016/S0140-6736(14)60493-1.
- [3] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-e548. DOI: 10. 1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [4] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients[J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1122-1128. DOI: 10. 1038/leu. 2013. 313.
- [5] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543-552. DOI: 10. 1007/s10654-015-0011-z.
- [6] Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253-3265. DOI: 10. 1681/ASN. 2016010098.
- [7] McShane CM, Murray LJ, Landgren O, et al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(2): 332-342. DOI: 10. 1158/1055-9965. EPI-13-0695.
- [8] SIS, Sigrún T, Sæmundur R, et al. Autoimmune diseases are not associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: results of the prospective population-based istopmm study[J]. *Blood*, 2022, 140(S1): 10031-10032.
- [9] Ziegler A, Pahlke F, König IR. Comments on 'Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology' by Lawlor AD, Harbord RM, Sterne JA, et al. *Statistics in Medicine*, DOI: 10. 1002/sim. 3034[J]. *Stat Med*, 2008, 27(15): 2974-2976; author reply 2976-2978. DOI: 10. 1002/sim. 3213.
- [10] Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(1): 358. DOI: 10. 1093/ije/dyx275.
- [11] Sonneveld P, Segeren CM. Changing concepts in multiple myeloma: from conventional chemotherapy to high-dose treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(1): 9-18. DOI: 10. 1016/s0959-8049(02)00503-8.
- [12] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6): 676-681. DOI: 10. 1053/j. semincol. 2016. 11. 004.
- [13] Noonan K, Colson K. Immunomodulatory agents and proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3): 279-291. DOI: 10. 1016/j. soncn. 2017. 05. 005.
- [14] Meyer C, Berg K, Eydeler-Haeder K, et al. Stabilized interleukin-6 receptor binding RNA aptamers[J]. *RNA Biol*, 2014, 11(1): 57-65. DOI: 10. 4161/rna. 27447.
- [15] Li Y, Du Z, Wang X, et al. Association of IL-6 promoter and receptor polymorphisms with multiple myeloma risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(10): 587-596. DOI: 10. 1089/gtmb. 2015. 0169.
- [16] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65. DOI: 10. 1210/er. 2018-00006.

(收稿日期 2024-12-20)

(本文编辑:甘慧敏)