

## 基于 FAERS 数据库的药物相关甲状腺异常信号挖掘

赵建群<sup>1,2,3</sup>, 吴玉佩<sup>2,3</sup>, 石岩硕<sup>2,3</sup>, 于泽芳<sup>2,3</sup>, 马银玲<sup>2,3\*</sup>

(1 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050051; 2 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051;

3 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051)

**[摘要]** **目的:**对药物相关甲状腺不良反应的异常信号进行挖掘与分析,总结有潜在风险的药物,为临床安全用药提供参考。**方法:**检索美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)中 2004 年 1 月—2024 年 12 月甲状腺异常报告,采用比例失衡法探究药物与甲状腺异常信号的关系,并分析人口学信息、发生时间和患者结局。**结果:**从 1 261 个药物中筛选出药物相关甲状腺不良反应异常信号的药物 80 个,其中抗肿瘤药物 39 种(48.75%),抗感染药物 7 种(8.75%),心血管系统药物 6 种(7.5%),神经系统药物 9 种(11.25%)等。胺碘酮(2 537 例)、帕博利珠单抗(1 953 例)、纳武利尤单抗(1 748 例)报告例数最多;生物素[报告比值比(reporting odds ratio, ROR) = 164.57]、胺碘酮(ROR = 61.51)、贝沙罗汀(ROR = 46.85)、苜蓿他明(ROR = 35.26)信号强度最强。药物相关甲状腺异常信号中,女性占比更多,男女比例为 1:2.33,尤其在 18~64 岁(18 352 例,59.12%)人群中更显著。抗肿瘤药物引起的甲状腺异常发生时间较早,地高辛、索拉非尼、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗死亡报告比例较高。**结论:**引起甲状腺功能异常风险的药物较多,临床应用时应保持谨慎,注意监测甲状腺功能。女性是药物相关甲状腺异常的高危人群,尤其在 18~64 岁人群中。对于抗肿瘤药物,药物治疗前 60 d 是重点监测时期;对于需长期服用的药物,应规律监测。

**[关键词]** 甲状腺功能异常;药物警戒;美国 FDA 不良事件报告系统;信号挖掘**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2026)07-0764-08

## Signal mining of drug-related thyroid abnormalities using the FAERS database

ZHAO Jian-qun<sup>1,2,3</sup>, WU Yu-pei<sup>2,3</sup>, SHI Yan-shuo<sup>2,3</sup>, YU Zeng-fang<sup>2,3</sup>, MA Yin-ling<sup>2,3\*</sup>

(1 Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2 Department of Pharmacy,

Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3 Hebei Key Laboratory of Clinical

Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China)

**[Abstract]** **Objective:** To identify and analyze disproportionality signals of drug-related thyroid adverse reactions, summarize potentially high-risk drugs, and provide references for clinical medication safety. **Methods:** Reports of thyroid adverse events from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) between January 2004 and December 2024 were retrieved. Disproportionality analysis was used to assess drug-thyroid adverse event associations, with further evaluation of demographics, time to onset, and patient outcomes. **Results:** Among 1 261 drugs, 80 exhibited signals of thyroid adverse reactions, including 39 antineoplastic agents (48.75%), 7 anti-infectives (8.75%), 6 cardiovascular drugs (7.5%), and 9 neurologic agents (11.25%). Amiodarone (2 537 cases), pembrolizumab (1 953 cases), and nivolumab (1 748 cases) were the most frequently reported agents. The strongest thyroid signal intensities (by ROR) were observed for biotin (ROR = 164.57), amiodarone (ROR = 61.51), bexarotene (ROR = 46.85), and benzophenylamine (ROR = 35.26). Females showed higher susceptibility (female-to-male ratio: 1:2.33), particularly in individuals aged 18~64 years (18 352

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82104288);河北省自然科学基金生物医药联合基金资助项目(H2020307043)**[作者简介]** 赵建群,女,本科,主管药师,主要从事医院药学研究。E-mail:18233172877@163.com。**[通讯作者]** \*马银玲,女,博士,硕士生导师,研究方向:药理学。E-mail:maling-shz@163.com。**[DOI]** 10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.013

cases, 59.12%)。Thyroid abnormalities associated with antineoplastic drugs had a shorter time to onset. Higher proportions of fatal outcomes were associated with digoxin, sorafenib, pembrolizumab, and nivolumab. **Conclusion:** Numerous drugs are associated with the risk of thyroid dysfunction, warranting vigilant monitoring. Females, especially those aged 18~64, represent a high-risk population for drug-related thyroid abnormalities. For antineoplastic agents, the first 60 days of treatment constitute a critical monitoring period; long-term medications demand regular surveillance.

**[Key words]** drug-induced thyroid abnormalities; pharmacovigilance; FDA Adverse Event Reporting System; signal mining

甲状腺疾病作为内分泌系统常见疾病,包括甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减)、甲状腺炎及甲状腺结节等多种病理状态<sup>[1]</sup>。其发病机制复杂,功能异常受遗传、环境暴露、肥胖、性别及药物等多因素影响<sup>[2]</sup>,并与心血管疾病、代谢综合征及自身免疫性疾病显著相关。近年来,随着肿瘤免疫治疗药物、靶向药物及心血管药物的广泛应用,药物相关甲状腺不良反应的发生率逐年上升。然而,由于甲状腺异常临床表现的隐匿性、个体异质性及药物作用机制的多样性<sup>[3]</sup>,药物性甲状腺毒性的识别与预警仍面临重大挑战。

目前,已知明确具有甲状腺毒性的药物包括胺碘酮(通过高碘负荷及直接细胞毒性作用)<sup>[4]</sup>、免疫检查点抑制剂(诱发自身免疫性甲状腺炎)<sup>[5]</sup>及酪氨酸激酶抑制剂(导致甲状腺血管损伤)等。然而,基于现有药物警戒体系,仍有部分药物的甲状腺毒性尚未被充分阐明,导致其风险信号可能被低估。美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)作为全球最大的药物安全

监测数据库,具有广覆盖性、高时效性及信号挖掘潜力大等优势<sup>[6]</sup>。因此,本研究基于FAERS数据库,识别甲状腺毒性高风险药物,分析其诱导时间及引起不良结局的严重程度,以优化临床用药监测策略,提高临床药物使用安全性。

## 资料与方法

### 1 数据来源与处理

收集FAERS数据库自2004年第1季度至2024年第4季度的原始数据,按照美国FDA推荐方法进行数据的去重与清洗。选取国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)的首选术语(preferred term, PT)进行检索。在标准化MedDRA查询(standardized MedDRA query, SMQ)包含多个PT,大多数SMQ分为窄谱(narrow-scope)PT和宽谱(broad-scope)PT,窄谱PT是与甲状腺异常直接相关的诊断,宽谱PT是与甲状腺异常间接相关的症状或检查异常<sup>[7]</sup>。因此本研究采用窄谱PT作为检索词,具体见表1。

表1 甲状腺功能异常相关首选术语

1级SMQ	2级SMQ	PT(narrow)
甲状腺功能异常	甲状腺功能亢进	甲状腺功能亢进症、突眼症、甲状腺毒危象、内分泌性眼病、毒性结节性甲状腺肿、甲状腺结核、继发性甲状腺功能亢进症、甲状腺毒性周期性瘫痪、甲状腺性皮肤病、桥本甲状腺毒症、毒性甲状腺肿、原发性甲状腺功能亢进、甲亢性心肌病、促甲状腺激素不适当分泌、Marine-Lenhart综合征、免疫介导性甲状腺功能亢进症、甲状腺毒性肌病、格雷夫斯病
	甲状腺功能减退	甲状腺功能减退症、先天性甲状腺功能减退、甲状腺萎缩、原发性甲状腺功能减退症、术后甲状腺机能减退、甲状腺功能减退性甲状腺肿、黏液水肿、自身免疫性甲状腺功能减退症、促甲状腺激素缺乏、免疫介导性甲状腺功能减退、中枢性甲状腺功能减退、放射性甲状腺功能减退、失代偿性甲状腺功能减退症、术后甲状腺机能减退、中枢性甲状腺功能减退、失代偿性甲状腺功能减退症、中枢性甲状腺功能减退、短暂性新生儿高促甲状腺素血症

### 2 信号检测方法

在本研究中,我们综合运用了多种统计方法来检测药物的不良事件(adverse drug event, ADE)信号,以提高信号检测的准确性和可靠性。具体方法包括报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)、贝

叶斯置信区间神经网络传播法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)以及多重伽马-泊松收缩估计法(Multi-Item gamma poisson shrinker, MGPS)。这些方法的选择基于Zou等<sup>[8]</sup>的研究,并结合当前研究的具体需求。详细的方法描述和参数标准见表2。

表 2 甲状腺异常信号检测方法及其标准

检测方法	公式	标准
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\% \text{ CI} = e^{[\ln(ROR) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)]^{0.5}}$	$95\% \text{ CI} > 1, a \geq 3$
PRR	$PRR = [a(c + d)] / [c(a + b)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$
BCPNN	$\chi^2 = [(ad - bc)^2] / [(a + b + c + d)(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$ $IC = \log_2 a(a + b + c + d) / [(a + c)(a + b)]$ $95\% \text{ CI} = E(IC) \pm 2[V(IC)]^{0.5}$	$IC_{0.25} > 0$
MGPS	$EBGM = a(a + b + c + d) / [(a + c)(a + b)]$ $95\% \text{ CI} = e^{[\ln(EBGM) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)]^{0.5}}$	$EBGM_{0.5} > 2$

## 结 果

### 1 ADE 报告基本信息

共检索到甲状腺异常信号的报告 46 463 份,其中甲减异常报告 30 102 份,甲亢异常报告 16 361 份。2004—2024 年与甲状腺相关的 ADE 报告数量总体呈上升趋势,见图 1。在 46 463 份报告中,女性 28 195 (60.7%) 例,男性 13 841 (29.8%) 例,且每年 ADE 报告中女性比例均高于男性;在 31 041 份年龄分段已知报告中,18~64 岁 (59.12%) 的成年人最

多,其次为  $\geq 65$  岁 (36.13%) 的成年人, < 18 岁 (4.75%) 的未成年人最少,中位年龄 58 (1 105) 岁,且在 18~64 岁成年人中女性比例显著高于男性,具体结果见图 2。大多数的 ADE 报告来自美国 (18 412 例)、日本 (5 144 例)、法国 (3 305 例)、加拿大 (2 622 例)、德国 (2 452 例)、英国 (2 116 例)、意大利 (844 例)、巴西 (822 例)、中国 (732 例),见图 3。报告提交者主要为医师 (16 566 例,35.70%),消费者 (14 175 例,30.50%),其他卫生专业人员 (10 149 例,21.80%),见图 4。

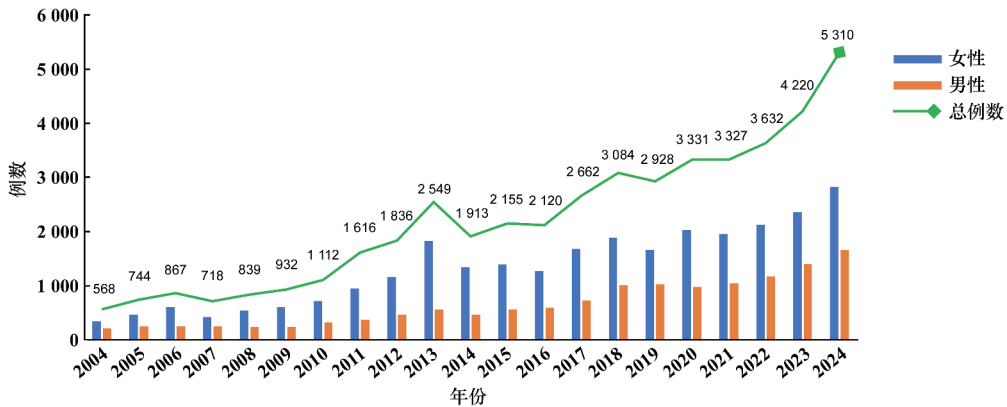


图 1 报告年份分布

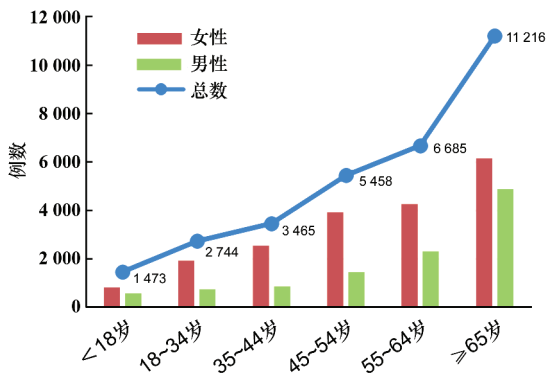


图 2 患者年龄分布

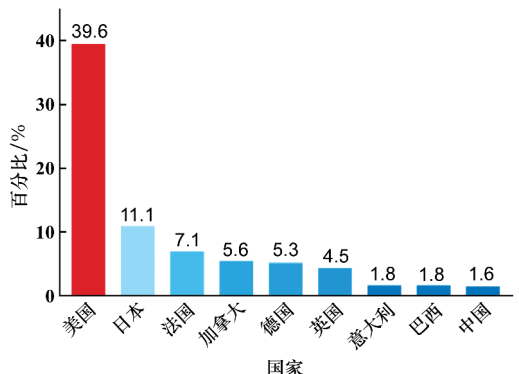


图 3 报告数量最多前 9 个国家

表3 有效报告数≥50 药物的甲状腺

ADE 发生时间

药品	有效报告数	中位数	IQR
索拉非尼	64	14.5	6 ~ 37.5
仑伐替尼	359	19	7 ~ 60
帕唑帕尼	108	19.5	8 ~ 40.5
帕博利珠单抗	621	28	11 ~ 84
卡博替尼	292	28	14 ~ 54
培美曲塞	73	35	21 ~ 79
纳武利尤单抗	904	37	14 ~ 85.25
伊匹木单抗	311	41	20 ~ 66
度伐利尤单抗	93	42	22 ~ 76
阿昔替尼	53	45	12 ~ 87
卡铂	321	52	21 ~ 135
阿替利珠单抗	259	55	21 ~ 113
舒尼替尼	251	63	14 ~ 301.5
聚乙二醇干扰素 α-2b	74	86	27.25 ~ 173
聚乙二醇干扰素 α-2a	118	88.5	29.5 ~ 165.25
利巴韦林	52	124	53.75 ~ 199
喹硫平	123	224	23.5 ~ 642
罗非昔布	255	245	31.5 ~ 502
阿仑膦酸	278	317	44.75 ~ 875.5
阿仑单抗	226	333	3.25 ~ 714
胺碘酮	476	353.5	78.25 ~ 993.75

## 3 患者结局

80 个甲状腺异常信号药物的 16 147 份报告可以获得患者结局信息。其中,1 544 份报告患者死亡,6 392 份报告患者住院时间延长。对有效报告数≥100 的 28 个甲状腺异常信号药物进行结局信息分析,结果显示地高辛、索拉非尼、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗的死亡占比最高,见表 4。

表4 有效报告数≥100 药物的甲状腺 ADE 患者结局

药品	有效报告数	DE(死亡)/例(%)	DS(致残)/例(%)	HO(住院)/例(%)	LT(威胁生命)/例(%)
胺碘酮	2 474	247(9.98)	32(1.29)	1 101(44.50)	325(13.14)
帕博利珠单抗	1 894	269(14.20)	23(1.21)	649(34.27)	100(5.28)
纳武利尤单抗	1 688	253(14.99)	19(1.13)	670(39.69)	132(7.82)
阿仑膦酸	1 036	50(4.83)	26(2.51)	842(81.27)	20(1.93)
仑伐替尼	773	74(9.57)	7(0.91)	442(57.18)	27(3.49)
舒尼替尼	685	83(12.12)	4(0.58)	209(30.51)	25(3.65)
阿替利珠单抗	590	71(12.03)	6(1.02)	157(26.61)	16(2.71)
卡铂	586	40(6.83)	5(0.85)	119(20.31)	16(2.73)
阿仑单抗	573	8(1.40)	20(3.49)	240(41.88)	24(4.19)
卡博替尼	547	49(8.96)	4(0.73)	123(22.49)	19(3.47)
伊匹木单抗	545	54(9.91)	4(0.73)	266(48.81)	54(9.91)
喹硫平	373	13(3.49)	20(5.36)	135(36.19)	29(7.77)
羟丁酸钠	356	3(0.84)	0(0.00)	41(11.52)	1(0.28)
罗非昔布	346	40(11.56)	7(2.02)	284(82.08)	7(2.02)

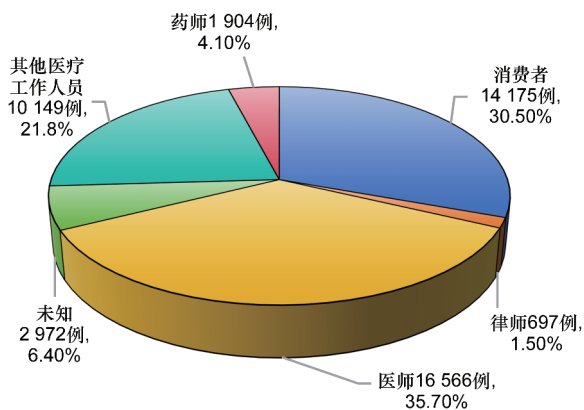


图4 报告提交者分布

## 2 发生时间

80 个甲状腺异常信号药物涉及 17 024 份报告,其中 5 905 份报告可获得完整的发生时间信息,发生时间中位数 51 d[四分位距(interquartile range, IQR):15 ~ 188 d]。39.20% 的 ADE 发生在药物使用后 30 d 内,有效报告数≥50 的 21 个甲状腺异常信号药物的中位发生时间及 IQR 见表 3。其中,发生时间中位数≤30 d 的药物包括索拉非尼、仑伐替尼、帕唑帕尼、帕博利珠单抗、卡博替尼;30 ~ 60 d 的药物包括培美曲塞、纳武利尤单抗、伊匹木单抗、度伐利尤单抗、阿昔替尼、卡铂、阿替利珠单抗;60 ~ 180 d 的药物包括舒尼替尼、聚乙二醇干扰素 α-2b、聚乙二醇干扰素 α-2a、利巴韦林,而喹硫平、罗非昔布、阿仑膦酸、阿仑单抗、胺碘酮引起的甲状腺异常信号发生时间较晚。其中中位发生时间≤60 d 的药物全部为抗肿瘤药物。

药品	有效报告数	DE(死亡)/例(%)	DS(致残)/例(%)	HO(住院)/例(%)	LT(威胁生命)/例(%)
锂	259	3(1.16)	5(1.93)	127(49.03)	21(8.11)
帕唑帕尼	239	22(9.21)	3(1.26)	51(21.34)	6(2.51)
聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a	238	5(2.10)	3(1.26)	60(25.21)	6(2.52)
度伐利尤单抗	217	29(13.36)	5(2.30)	59(27.19)	29(13.36)
阿昔替尼	200	11(5.50)	4(2.00)	63(31.50)	8(4.00)
利巴韦林	178	1(0.56)	5(2.81)	53(29.78)	3(1.69)
依前列醇	171	17(9.94)	1(0.58)	93(54.39)	8(4.68)
培美曲塞	164	3(1.83)	4(2.44)	21(12.80)	1(0.61)
奥曲肽	163	14(8.59)	2(1.23)	46(28.22)	5(3.07)
地高辛	151	55(36.42)	1(0.66)	67(44.37)	12(7.95)
聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b	149	5(3.36)	6(4.03)	40(26.85)	9(6.04)
尼洛替尼	133	8(6.02)	3(2.26)	34(25.56)	4(3.01)
索拉非尼	110	27(24.55)	1(0.91)	39(35.45)	2(1.82)
米诺环素	106	0(0.00)	2(1.89)	21(19.81)	1(0.94)

#### 4 适应证

46 463 份报告涉及 2 122 种适应证,剔除甲状腺相关的原发疾病,常见易发生甲状腺异常信号的疾病为多发性硬化症、心房颤动、类风湿关节炎、肾细胞癌等,有效报告数  $\geq 300$  例的引起甲状腺信号的疾病见表 5。

表 5 有效报告数  $\geq 300$  例的甲状腺 ADE 相关疾病分布

疾病	报告数	疾病	报告数
多发性硬化症	1 580	子宫内膜癌	412
心房颤动	1 280	抑郁症	400
类风湿关节炎	1 151	肺动脉高压	390
肾细胞癌	1 012	银屑病(牛皮癣)	388
骨质疏松症	953	浆细胞骨髓瘤(多发性骨髓瘤)	381
恶性黑色素瘤	811	乳腺癌	345
非小细胞肺癌	788	子宫癌	335
肝细胞癌	612	哮喘	320
转移性肾细胞癌	580	三阴性乳腺癌	309
2 型糖尿病	514	避孕	308
丙型肝炎	507	慢性髓性白血病	307
高血压	455	肾癌	303
发作性睡眠病	448	转移性恶性黑色素瘤	300
双相情感障碍	426		

#### 5 信号检测结果

本研究共获取 46 463 例报告,涉及 1 261 个药物,对其进一步进行信号检测,ROR、PRR、BCPNN 和 MGPS 分别检测出 191、144、121 和 245 个药物,取交集最终获得 100 个甲状腺异常信号药物,剔除

治疗甲状腺疾病药物及有歧义的药物,共纳入 80 个药物进行分析。其中抗肿瘤药物 39 个(48.75%),抗感染药物 7 个(8.75%),心血管系统药物 6 个(7.5%),神经系统药物 9 个(11.25%),激素类药物 7 个(8.75%),血液系统药物 3 个(3.75%),肌肉骨骼系统药物 3 个(3.75%),其他类 6 个(7.5%),其中 39 个药物说明书中未记载可能引起甲状腺 ADE。通过分析 ADE 报告,我们筛选出报告数量最多的前 10 种药物依次为:胺碘酮(2 537 例)、帕博利珠单抗(1 953 例)、纳武利尤单抗(1 748 例)、阿仑膦酸(1 037 例)、仑伐替尼(832 例)、舒尼替尼(730 例)、卡博替尼(706 例)、阿替利珠单抗(610 例)、卡铂(595 例)、阿仑单抗(589 例)。ROR 值前 15 的药物依次为:生物素(ROR = 164.57,95% CI:68.24 ~ 396.87)、胺碘酮(ROR = 61.51,95% CI:58.94 ~ 64.2)、贝沙罗汀(ROR = 46.85,95% CI:37.1 ~ 59.15)、苯非他明(ROR = 35.26,95% CI:10.83 ~ 114.82)、透明质酸酶(ROR = 24.98,95% CI:7.78 ~ 80.19)、阿仑单抗(ROR = 22.3,95% CI:20.52 ~ 24.24)、帕博利珠单抗(ROR = 17.61,95% CI:16.82 ~ 18.45)、锂(ROR = 15.98,95% CI:14.14 ~ 18.05)、仑伐替尼(ROR = 15.87,95% CI:14.8 ~ 17.02)、左卡尼汀(ROR = 13.63,95% CI:6.04 ~ 30.74)、伊匹木单抗(ROR = 13.58,95% CI:12.48 ~ 14.77)、生长激素释放因子(ROR = 12.62,95% CI:4 ~ 39.83)、阿仑膦酸(ROR = 12.29,95% CI:11.55 ~ 13.08)、纳武利尤单抗(ROR = 11.6,95% CI:11.05 ~ 12.18)、阿替利珠单抗(ROR = 11.59,95% CI:10.69 ~ 12.57),见表 6。

表 6 引起甲状腺 ADE 药物的信号值

药物	报告数	ROR(95% CI)	药物	报告数	ROR(95% CI)
生物素 <sup>a</sup>	7	164.57(68.24 ~ 396.87)	地高辛 <sup>a</sup>	151	6(5.11 ~ 7.05)
胺碘酮	2 537	61.51(58.94 ~ 64.2)	阿昔替尼	218	5.92(5.17 ~ 6.77)
贝沙罗汀	79	46.85(37.1 ~ 59.15)	达普司他 <sup>a</sup>	13	5.88(3.4 ~ 10.16)
苄非他明 <sup>a</sup>	3	35.26(10.83 ~ 114.82)	干扰素 $\alpha$ -con1	8	5.88(2.92 ~ 11.81)
透明质酸酶 <sup>a</sup>	3	24.98(7.78 ~ 80.19)	卡铂 <sup>a</sup>	595	5.59(5.15 ~ 6.06)
阿仑单抗	589	22.3(20.52 ~ 24.24)	依前列醇 <sup>a</sup>	171	5.56(4.78 ~ 6.47)
帕博利珠单抗	1 953	17.61(16.82 ~ 18.45)	培美曲塞 <sup>a</sup>	164	5.24(4.49 ~ 6.12)
锂	269	15.98(14.14 ~ 18.05)	阿地白介素 <sup>a</sup>	8	5.12(2.55 ~ 10.28)
仑伐替尼	832	15.87(14.8 ~ 17.02)	氰钴胺(维生素 B <sub>12</sub> ) <sup>a</sup>	8	4.98(2.48 ~ 10)
左卡尼汀	6	13.63(6.04 ~ 30.74)	反苯环丙胺 <sup>a</sup>	5	4.97(2.06 ~ 12.01)
伊匹木单抗	566	13.58(12.48 ~ 14.77)	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b	153	4.92(4.19 ~ 5.77)
生长激素释放因子	3	12.62(4 ~ 39.83)	替雷利珠单抗	25	4.87(3.28 ~ 7.23)
阿仑膦酸 <sup>a</sup>	1 037	12.29(11.55 ~ 13.08)	溴隐亭 <sup>a</sup>	13	4.85(2.81 ~ 8.38)
纳武利尤单抗	1 748	11.6(11.05 ~ 12.18)	博来霉素 <sup>a</sup>	18	4.72(2.96 ~ 7.51)
阿替利珠单抗	610	11.59(10.69 ~ 12.57)	克拉屈滨 <sup>a</sup>	67	4.69(3.68 ~ 5.96)
地尼白介素-毒素连接物	5	11.55(4.75 ~ 28.1)	决奈达隆 <sup>a</sup>	64	4.65(3.63 ~ 5.95)
米托坦 <sup>a</sup>	22	11.15(7.3 ~ 17.03)	聚维酮碘 <sup>a</sup>	5	4.38(1.82 ~ 10.58)
乙碘油	22	9.69(6.35 ~ 14.79)	帕唑帕尼	255	4.28(3.78 ~ 4.85)
多巴胺 <sup>a</sup>	6	9.26(4.12 ~ 20.8)	替沃扎尼	12	4.18(2.37 ~ 7.39)
雌酮硫酸酯哌嗪 <sup>a</sup>	3	9.15(2.91 ~ 28.75)	利巴韦林 <sup>a</sup>	184	4.07(3.52 ~ 4.7)
阿维鲁单抗	47	9.11(6.82 ~ 12.17)	罗非昔布 <sup>a</sup>	347	3.93(3.53 ~ 4.37)
替拉戈单抗 <sup>a</sup>	6	8.85(3.94 ~ 19.87)	$\gamma$ -羟基丁酸 <sup>a</sup>	58	3.88(2.99 ~ 5.03)
依托咪酯 <sup>a</sup>	7	8.61(4.07 ~ 18.2)	吠喹替尼	11	3.74(2.07 ~ 6.78)
卡博替尼	706	8.56(7.94 ~ 9.23)	氢化可的松 <sup>a</sup>	78	3.69(2.95 ~ 4.61)
舒尼替尼	730	8.18(7.6 ~ 8.81)	罗培干扰素 $\alpha$ -2b	12	3.66(2.08 ~ 6.47)
度伐利尤单抗	234	8.12(7.14 ~ 9.25)	氟法齐明 <sup>a</sup>	11	3.49(1.93 ~ 6.31)
米诺环素	107	8.08(6.67 ~ 9.78)	去氧孕烯——炔雌醇 <sup>a</sup>	14	3.47(2.05 ~ 5.87)
碘克沙醇	45	7.98(5.94 ~ 10.73)	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a	267	3.44(3.05 ~ 3.89)
多塔利单抗	12	7.58(4.28 ~ 13.42)	非那雄胺 <sup>a</sup>	110	3.43(2.84 ~ 4.14)
干扰素 $\alpha$ -2a	13	7.55(4.36 ~ 13.08)	熊去氧胆酸 <sup>a</sup>	14	3.19(1.88 ~ 5.39)
马普替林 <sup>a</sup>	3	7.31(2.33 ~ 22.9)	贝达喹啉 <sup>a</sup>	17	3.18(1.97 ~ 5.13)
氯霉素 <sup>a</sup>	3	7.27(2.32 ~ 22.76)	依普利酮	16	3.15(1.93 ~ 5.16)
特瑞普利单抗	10	7.12(3.81 ~ 13.32)	瑞戈非尼	72	3.14(2.49 ~ 3.95)
帕米膦酸 <sup>a</sup>	69	7.04(5.54 ~ 8.93)	羟丁酸钠 <sup>a</sup>	457	2.94(2.68 ~ 3.23)
那法瑞林 <sup>a</sup>	4	6.92(2.58 ~ 18.6)	阿帕他胺	55	2.76(2.12 ~ 3.6)
环索奈德 <sup>a</sup>	26	6.61(4.49 ~ 9.74)	恩考芬尼 <sup>a</sup>	31	2.74(1.92 ~ 3.9)
干扰素 $\alpha$ -2b	47	6.17(4.62 ~ 8.22)	奥曲肽	164	2.67(2.29 ~ 3.11)
茚地那韦 <sup>a</sup>	6	6.1(2.72 ~ 13.67)	利福平	43	2.63(1.95 ~ 3.56)
赛普利单抗	29	6.07(4.2 ~ 8.76)	索拉非尼	112	2.4(1.99 ~ 2.89)

a:说明书中未记载甲状腺异常不良反应的药物

## 讨 论

### 1 基本信息

本研究发现,甲状腺异常报告中 18~64 岁患者占比居多(59.12%),且在该年龄段中女性占比明

显高于男性,可能与雌激素增强甲状腺自身免疫反应有关<sup>[9]</sup>。药物相关甲状腺异常报告数量整体呈现增长趋势,并于 2024 年达到峰值,推测与免疫检查点抑制剂、酪氨酸酶抑制剂等新兴抗肿瘤药物在临床的广泛应用有关。从报告提交者构成看,医师

占比最高(16 566 例,35.70%),一定程度上保障了数据来源的专业性。

## 2 诱导时间和结局

本研究发现,多数甲状腺异常发生在首次药物使用后 90 d 内,提示前 90 d 是甲状腺异常监测的关键窗口期。此外,抗肿瘤药物相关甲状腺异常除阿仑单抗外发生均较快,均发生在 60 d 内。阿仑膦酸、阿仑单抗、胺碘酮发生时间较晚,均在 10 个月以上,需长期监测甲状腺功能。对有效报告数 $\geq 100$  的 28 个甲状腺异常信号药物进行临床结局信息分析,结果显示:地高辛(36.42%)、索拉非尼(24.55%)、纳武利尤单抗(14.99%)、帕博利珠单抗(14.20%)的死亡报告占比最高。需特别注意的是,地高辛主要用于心血管疾病患者,而索拉非尼、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗多用于肿瘤患者——两类人群基础死亡率均较高。药物性甲状腺异常是否独立增加患者死亡风险,仍需通过前瞻性研究控制混杂因素后验证。

## 3 疾病与甲状腺异常

引起甲状腺异常的因素除了药物以外,常见疾病本身存在潜在间接关联。在引起甲状腺异常的疾病中常见多发性硬化症(1 580 例)、心房颤动(1 280 例)、类风湿性关节炎(1 151 例)、肾细胞癌(1 895 例,包括肾癌和转移性肾细胞癌)、骨质疏松(953 例)等。Gautam 等<sup>[10]</sup> 纳入 13 项研究,涉及 13 012 例多发性硬化症患者,证实多发性硬化症患者甲状腺功能减退症和自身免疫性甲状腺疾病的患病率显著升高,且与男性相比,患有多发性硬化症的女性甲状腺疾病的患病率显著增加。武雅楠等<sup>[11]</sup> 纳入 24 项研究,包含 19 635 例类风湿关节炎患者(实验组)和 92 595 例非类风湿性关节炎(对照组),Meta 分析的结果显示实验组甲状腺功能减退(亚临床)和甲状腺功能亢进(亚临床)的患病率高于对照组。黎征鹏等<sup>[12]</sup> 通过双向两样本孟德尔随机化探索甲状腺功能障碍与骨质疏松症之间潜在的因果关系,证实甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、桥本甲状腺炎会增加骨质疏松症的风险,而在反向研究中并未发现骨质疏松症可增加甲状腺功能障碍的发病风险。同样目前已有证据表明甲状腺功能亢进(甲亢)是房颤的独立危险因素,但尚无明确证据表明房颤增加甲状腺疾病的患病率,引起甲状腺异常的疾病中常见房颤,更多原因是房颤患者的治疗使用胺碘酮,胺碘酮导致甲状腺异常。而肾细胞癌的常用药物

(尤其是靶向治疗和免疫治疗)是导致甲状腺功能紊乱的主要原因。因此在患有上述疾病时,尤其是合并使用易致甲状腺异常的药物时,应将甲状腺功能监测纳入长期随访管理。

## 4 抗肿瘤药物

药物性甲状腺异常常见的药物为抗肿瘤药物(39 个,占比 48.75%)。其中免疫检查点抑制剂、酪氨酸酶抑制剂、干扰素类药物最为常见,在这些药物中大部分药物说明书已经提及可能引起的甲状腺异常 ADE。除此之外,还有卡铂、培美曲塞、克拉屈滨、恩考芬尼、米托坦、博来霉素、阿地白介素、替拉戈单抗、那法瑞林说明书没有提及可能引起甲状腺异常 ADE,分析其原因:① 抗肿瘤药物本身具有细胞毒性,可能会引起身体整体状态改变和免疫功能变化,通过免疫调节异常间接导致甲状腺功能异常,如克拉屈滨、恩考芬尼、博来霉素;② 有些抗肿瘤药物如卡铂、培美曲塞,常与免疫治疗药物联合使用,可能会出现免疫相关性甲状腺功能异常;③ 药物引起内分泌功能紊乱及调节异常,间接影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能,从而引起甲状腺功能的异常,比如阿地白介素、那法瑞林、米托坦。以上作用机制更多基于理论推测,具体机制还需要进一步研究,但 FAERS 数据库中以上药物报道例数较多且具有一定的信号强度,因此在关注说明书中已经提及引起甲状腺异常药物的同时,以上药物在临床应用时,临床医师对其可能引起甲状腺功能异常仍需保持一定的警惕性。

## 5 信号值前 5 位的药物

本研究发现生物素、胺碘酮、贝沙罗汀、苄非他明、透明质酸酶、阿仑单抗信号值最高。生物素大剂量使用时,会干扰甲状腺功能检测中免疫分析法试剂与抗体的相互作用,导致检测结果呈现甲状腺异常假象,但并非真正影响甲状腺功能。胺碘酮中富含碘,一方面通过碘负荷过多触发 Wolff-Chaikoff 效应抑制甲状腺激素合成与释放,同时其代谢产物抑制外周 T4 向 T3 转化,影响甲状腺激素水平;另一方面可诱发自身免疫反应,引发甲状腺炎,破坏滤泡导致甲状腺激素释放异常,造成甲状腺功能亢进或减退<sup>[13-14]</sup>。贝沙罗汀一方面干扰甲状腺激素受体信号转导通路,阻碍激素正常生理作用;另一方面诱导肝脏甲状腺激素代谢酶活性增强,加速激素代谢清除,导致体内激素水平下降,反馈性引起促甲状腺激素升高,进而影响甲状腺功能<sup>[15]</sup>。苄非他明和透明

质酸酶通常不直接影响甲状腺功能,然而长期使用或者使用时引起机体应激反应,可能会干扰下丘脑-垂体-甲状腺轴,导致甲状腺激素分泌暂时改变。阿仑单抗作为免疫抑制剂,通过耗竭 T 淋巴细胞破坏机体免疫平衡,激活自身免疫反应,攻击甲状腺组织引发甲状腺炎,最终导致甲状腺功能异常<sup>[16]</sup>。

## 6 局限性

① 数据主要来源于美国上报系统,亚洲人群相关数据较少。由于不同种族在药物代谢酶活性、转运体表达及疾病易感性等方面存在差异,现有研究结论对亚洲人群的适用性有待进一步考证。② 消费者在 ADE 上报群体中占一定比例,部分报告存在关键信息缺失、症状描述模糊、用药时间记录不全等问题,甚至可能出现主观臆断导致的错误信息,可能造成研究结果的选择性偏倚。③ 因药物使用人群基数不能确定,因此本研究结果只证明 ADE 发生与药物使用强关联性,不能确定其发生率。

但总体而言基于 FAERS 数据库对引起甲状腺异常信号药物进行挖掘与分析,确定了引起甲状腺异常药物诱发时间分布及临床结局,发现了一些说明书未有提及的可能引起甲状腺异常的药物,为临床安全用药提供参考。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] SONG RH, WANG B, YAO QM, *et al.* The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2349.
- [2] ACOSTA GJ, SINGH OSPINA N, BRITO JP. Epidemiologic changes in thyroid disease[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*

*Obes*, 2024, 31(5): 184 - 190.

- [3] 张皓婷, 郑静, 傅梦姣, 等. 免疫治疗肺癌诱发甲状腺功能异常的研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(7): 701 - 706.
- [4] 云礼强, 魏淑惠, 王静静, 等. 胺碘酮治疗缺血性心脏病所致室性心律失常合并甲状腺功能异常的临床效果[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(13): 2407 - 2409.
- [5] 明慧, 余辉, 陈启超, 等. 恶性肿瘤中免疫检查点抑制剂与甲状腺功能异常风险的 Meta 分析[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024, 10(1): 111 - 121.
- [6] 苏小涵, 曾姣, 李雪, 等. 基于美国 FAERS 数据库的乳腺癌患者使用阿贝西利不良事件分析[J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(5): 580 - 586.
- [7] LI DX, CHAI S, WANG HL, *et al.* Drug-induced QT prolongation and torsade de pointes: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1259611.
- [8] ZOU F, CUI ZW, LOU SY, *et al.* Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902.
- [9] 李奕, 汤子媚, 王容, 等. 桥本甲状腺炎: 免疫学发病机制的进展[J/OL]. *中国免疫学杂志*, 2025 - 06 - 05.
- [10] GAUTAM S, BHATTARAI A, SHAH S, *et al.* The association of multiple sclerosis with thyroid disease: a meta-analysis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 80: 105103.
- [11] 武雅楠, 李一蔓, 魏蔚. 类风湿关节炎伴发甲状腺功能障碍风险的 Meta 分析[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(4): 412 - 419.
- [12] 黎征鹏, 章晓云, 武瑞骥, 等. 甲状腺功能障碍与骨质疏松症的因果关系: 双向两样本孟德尔随机化研究[J]. *华西医学*, 2024, 39(10): 1617 - 1624.
- [13] 徐佩, 关海霞. 胺碘酮和含碘造影剂致甲状腺功能障碍的机制和临床管理[J]. *医学综述*, 2021, 27(14): 2808 - 2813.
- [14] 郭嘉亮, 钟晓翠, 莫小兰. 地高辛联合胺碘酮治疗胎儿心动过速病例报道[J]. *今日药学*, 2024, 34(5): 382 - 386.
- [15] MAKITA N, MANAKA K, SATO J, *et al.* Bexarotene-induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(1): 195 - 200.
- [16] HAMNVIK OR, LARSEN PR, MARQUSEE E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(21): 1572 - 1587.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 05 - 14