

基于美国FAERS数据库对免疫检查点抑制剂致甲状腺功能减退的分析



王慧如¹, 杨 骅², 任雁飞¹, 曹治宝¹, 李 雪²

1. 大理大学药学院 (云南大理 671003)
2. 大理大学第一附属医院药剂科 (云南大理 671000)

【摘要】目的 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 本研究分析了免疫检查点抑制剂 (ICIs) 导致甲状腺功能减退的数据特征, 分析 ICIs 导致甲减的发生时间中位数、结局、上报国家等。**方法** 本文提取了 2004 年 1 月至 2024 年 12 月 FAERS 数据库中与 ICIs 相关的甲状腺功能减退的不良反应报告。本研究采用报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR) 法、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法与多项式伽马泊松分布缩减 (MGPS) 法评估其关联性, 并分析甲状腺功能减退的发病规律。**结果** 共筛选出 4 091 例将 ICIs 列为可疑药物的甲减报告, 其中曲美木单抗相关报告不足 3 例, 故不纳入信号分析。其中自身免疫性甲状腺功能减退症 76 例、中枢性甲状腺功能减退 29 例、甲状腺素广泛抵抗症 0 例、甲状腺功能减退性甲状腺肿 3 354 例、免疫介导性甲状腺功能减退 563 例、黏液水肿 14 例、黏液水肿性昏迷 0 例、操作后甲状腺功能减退 2 例、原发性甲状腺功能减退症 46 例、甲状腺萎缩 3 例、促甲状腺激素缺乏 4 例, 且 ICIs 导致甲减的发病中位时间为 44 d, 平均值为 85.61 d。**结论** 本研究通过对 FAERS 数据库的分析, 揭示了不同 ICIs 导致甲减的风险及其临床表现。提示药师在 ICIs 引起的甲减治疗及药学监护更加谨慎, 以确保患者的治疗安全性。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 甲状腺功能减退; FDA 不良事件报告系统; 药物警戒
【中图分类号】 R967 **【文献标识码】** A

Analysis of immune checkpoint inhibitor induced hypothyroidism based on the U.S. FAERS database

WANG Huiru¹, YANG Hua², REN Yanfei¹, CAO Zhibao¹, LI Xue²

1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671003, Yunnan Province, China
 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Dali University Hospital, Dali 671000, Yunnan Province, China
- Corresponding author: YANG Hua, Email: 2740115740@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the characteristics of hypothyroidism caused by immune checkpoint inhibitors (ICIs) based on data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), focusing on the median onset time, clinical outcomes, reporting countries, and other relevant features of ICI-induced hypothyroidism. **Methods** Adverse event reports related to hypothyroidism associated with ICIs were extracted from the FAERS database covering the period from January 2004 to December 2024. The association between ICIs and hypothyroidism was evaluated using reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), and Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS). Patterns in the onset of hypothyroidism

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411039

通信作者: 杨骅, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: 2740115740@qq.com

were also analyzed. **Results** A total of 4,091 hypothyroidism reports identified ICIs as the suspected drug. Reports related to tremelimumab were excluded from signal analysis due to fewer than three cases. The classification of reported hypothyroidism cases was as follows: autoimmune hypothyroidism (76 cases), central hypothyroidism (29 cases), generalized thyroid hormone resistance (0 cases), goitrous hypothyroidism (3,354 cases), immune-mediated hypothyroidism (563 cases), myxedema (14 cases), myxedema coma (0 cases), postoperative hypothyroidism (2 cases), primary hypothyroidism (46 cases), thyroid atrophy (3 cases), and TSH deficiency (4 cases). The median time to onset of hypothyroidism induced by ICIs was 44 days, with a mean onset time of 85.61 days. **Conclusion** This study reveals the risk of hypothyroidism and its clinical features caused by different ICIs through analysis of the FAERS database. Pharmacists are advised to be more cautious in the treatment of hypothyroidism caused by ICIs and pharmaceutical monitoring to ensure the safety of patients' treatment.

【Keywords】 Immune checkpoint inhibitors; Hypothyroidism; FDA Adverse Event Reporting System; Drug vigilance

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 是一个基于自愿报告的数据库,旨在监测市场上药品和生物制品的安全性^[1]。该系统收集来自医疗卫生专业人员、患者和药品制造商提交的可疑不良事件与药物间的关联信息。FAERS 数据库作为药物警戒的重要工具,广泛应用于药物安全信号检测、药物不良反应的流行病学研究及风险评估等领域,由于其数据覆盖范围广、更新频率高,FAERS 在临床药理学和公共卫生领域具有重要研究价值。

近年来免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作为一种新兴的癌症治疗方式在多种恶性肿瘤中表现了良好的疗效,特别是在黑色素瘤和非小细胞肺癌中^[2]。相较于传统的化疗或放疗,ICIs 通过增强机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击来消灭癌细胞从而显著提高了患者的生存率,该治疗方式的成功为现代肿瘤患者的治疗提供了更多希望^[3]。

ICIs 在癌症治疗中表现出良好的效果,但是其使用也伴随着一定的风险,特别是免疫相关的不良反应,而甲状腺功能减退症是最为常见且值得关注的。研究发现,ICIs 可能通过激活免疫系统引发对甲状腺组织的自身免疫反应,从而导致甲状腺功能的下降。多项研究表明,接受 ICIs 治疗的患者中,甲状腺减退的发生率明显高于未接受此治疗的患者^[4]。甲状腺功能减退的临床表现多样比较主要包括疲劳、体重增加、抑郁和怕冷等,且甲状腺减退的临床症状如果较严重,则会影响患者的日常生活^[5]。有文献报道,接受多

种 ICIs 治疗的患者甲状腺减退的发生率高于单一 ICIs 治疗的患者^[6]。目前关于 ICIs 导致甲状腺减退的发生机制尚不清晰,但有文献指出以下可能的机制:一是 ICIs 会激活 T 细胞,而这些被激活的 T 细胞则会攻击甲状腺细胞造成甲状腺功能的损伤继而引起甲状腺功能的减退。二是 ICIs 会影响人体肿瘤微环境的变化从而间接影响人体内分泌功能继而引起甲状腺功能减退^[7]。

因此,本研究通过 FAERS 数据库来分析 ICIs 导致甲状腺功能减退的发病规律与人群特征,为临床医生与临床药师指导病人 ICIs 提供用药依据,尽量避免其相关的不良反应。基于以上情况,医生应在使用 ICIs 治疗癌症期间密切监测患者的甲状腺功能。且医生应建议患者在开始治疗后每 4~6 周定期进行甲状腺功能的检查^[8],以便及早发现并提前预防任何潜在的甲状腺功能减退症。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2004 年 1 月至 2024 年 12 月的 FAERS 数据库数据 (<https://www.fda.gov/industry/data-standards>), 数据文件包含人口统计学信息、药物信息、用药适应证、不良反应事件及患者结局等内容。

1.2 数据清洗与提取

根据文献报道方法,剔除原始数据中的重复报告,并依据官方提供的文件删除错误事件,仅保留首要怀疑药物为 ICIs 的不良反应报告,包括阿替利珠单抗、阿维单抗、度伐利尤单抗、西米普利单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹

木单抗和曲美木单抗。通过美国 Micromedex 网站确定其通用名和商品名，提取目标药物。

使用国际医学用语词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 25.0 版中的不良事件首选术语 (preferred term, PT) 对提取的相关不良事件报告进行编码。选定“自身免疫性甲状腺功能减退症 (E03.9)、中枢性甲状腺功能减退 (E03.0)、甲状腺素广泛抵抗症 (E03.2)、甲状腺功能减退性甲状腺肿 (E04.0)、免疫介导性甲状腺功能减退 (E03.9)、黏液水肿 (E03.8)、黏液水肿性昏迷 (E03.9)、操作后甲状腺功能减退 (E89.0)、原发性甲状腺功能减退症 (E03.9)、甲状腺萎缩 (E03.8)、促甲状腺激素缺乏 (E23.5)”作为关键词，检索不良事件报告。

1.3 统计学分析

使用 R 4.4.1 软件进行数据的提取、整理和分析。本研究采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法与多项式伽马泊松分布缩减 (multivariate gamma

poisson shrinker, MGPS) 法四种方法，对 ICI 相关的甲状腺功能减退不良反应进行信号挖掘，具体方法见表 1 和表 2。为增强信号识别的可靠性，设定当不良事件报告数量 ≥ 3 且 $ROR > 2$ ，同时 95% 置信区间下限 > 1 ； $PRR > 2$ 且 $\chi^2 > 4$ ；BCPNN 的信息量指标 (information component, IC) 下限 > 0 ；MGPS 的经验贝叶斯几何均值 (empirical Bayesian geometric mean, EBGM) 下限 > 2 ，视为药物与不良事件之间存在显著信号。此判别标准不仅符合早期经典研究，也被近期多项 FAERS 信号检测研究所采用，例如对药物诱导自身免疫性肝炎的研究即采用“报告数 ≥ 3 且 ROR 95%CI 下限 > 1 ”标准^[9]；其他多篇基于 FAERS 数据库的研究也一致采用该阈值策略以平衡检测灵敏度与假阳性率。

表1 比值失衡测量法四格表

Table 1. Four-fold table for measurement of odds disequilibrium

药品种类	目标不良反应 报告数	其他不良反应 报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 信号检测方法

Table 2. Signal detection methods

算法	公式	筛选标准
ROR	$ROR = (a/b) / (c/d)$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	95%CI > 1 $N \geq 2$
PRR	$PRR = [a/(a+c)] / [b/(b+d)]$ $\chi^2 = \sum (O-E)^2/E [O=a, E=(a+b)(a+c)/(a+b+c+d)]$	$PRR \geq 2$ $\chi^2 \geq 4; N \geq 3$
BCPNN	$IC = \log_2 [P(A)P(B)] / [P(A, B)]$	IC025 > 0
MGPS	$EBGM = e^{E/\ln(b)}$ $EB05 = EBGM - 1.645 \times SE$	EB05 > 2

注：A. 感兴趣的药物；B. 特定不良反应；R. 实际观察值；E. 期望值；O. 观察值；IC025: IC的95%CI下限值，用于BCPNN方法，当IC025 > 0 ，说明存在潜在信号；EB05. EBGM的95%CI下限，对应MGPS方法，EB05=EBGM-1.645×SE；SE (standard error)：标准误。

2 结果

2.1 FAERS数据库纳入个案基本信息

在 FAERS 数据库中，共纳入了 4 091 例由 ICI 引起的甲减不良事件报告。研究发现在性别构成上药物的使用率男性占比较大；患者年龄主要分布在 65~85 岁的人群；在呈报国家分布上主要以美国和日本为主，中国占比较少，这可能与 FAERS 数据库的数据大部分通过欧美国家上报有关；在严重药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 方面，重要医疗事件最为常见，其次是住

院时间延长，这警示在临床用药期间应给予重视，具体见表 1。

ICI 导致甲减的药物主要为帕博利珠单抗 (40.3%)，其次为纳武利尤单抗 (32.3%)。报告主要来自日本，其次为美国、法国、德国，具体见表 3。ICI 相关甲减患者中男性多于女性，年龄 ≥ 65 岁的老年人占比较高。在适应证方面，表格中选取了排名前 10 的适应证。主要发生于恶性黑色素瘤，其次为非小细胞肺癌、宫颈癌。ICI 导致甲减的患者中有 532 例死亡，危及生命 242 例。具体临床特征见表 4。

表3 ICI不良事件报告国家 (排名前10)
Table 3. Top 10 countries reporting adverse events related to ICIs

国家	例数	构成比 (%)
日本	1 883	46.0
美国	807	19.7
法国	216	5.3
德国	193	4.7
中国	118	2.9
意大利	83	2.0
西班牙	59	1.4
俄罗斯	45	1.1
英国	44	1.1
捷克	38	0.9

2.2 信号分析

曲美木单抗相关甲减报告不足 3 例, 故不纳入信号分析。对 ICIs 致甲减不良事件进行信号分

析, 结果见表 5。ICIs 导致的甲减 ADE 中, 报告最多的是帕博利珠单抗、纳武利尤单抗。帕博利珠单抗的 ROR 值 (22.02)、PRR 值 (21.78)、EBGM (20.64)、BCPNN (4.28) 均为最高, 表明帕博利珠单抗与甲减之间的关联信号强度显著高于未使用该药物的患者。

伊匹单抗出现较高的风险信号, 其 ROR 值 (16.46) 和 PRR 值 (16.32) 提示伊匹单抗可能引起甲状腺功能减退, 临床医生应关注患者相关症状, 并考虑定期检查其甲状腺功能。度伐利尤单抗和阿替利珠单抗的 ROR 和 PRR 值均在 12 以上, 提示其与甲状腺功能减退的发病率存在一定的关联, 相对风险较低的药物是西米普利单抗和多塔利单抗, 这两种药物的较低 ROR 和 PRR 值

表4 ICIs相关甲减不良事件报告的临床特征
Table 4. Clinical characteristics of reported hypothyroidism adverse events associated with ICIs

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
性别			适应证		
男性	1 927	47.1	恶性黑色素瘤	552	13.5
女性	1 795	43.9	非小细胞肺癌	422	10.3
未知	336	8.2	宫颈癌	293	7.2
年龄 (岁)			肾细胞癌	184	4.5
<18	92	2.2	转移性肾细胞癌	174	4.3
18~64	1 420	34.7	转移性过度黑色素瘤	166	4.1
65~85	1 676	41.0	肝细胞癌	145	3.6
>85	50	1.2	三阴性乳腺癌	132	3.3
未知	820	20.0	非小细胞肺癌复发	125	3.1
ICS作为可疑药物			肺腺癌	100	2.5
阿替利珠单抗	475	11.6	结局		
阿维鲁单抗	33	0.8	死亡	532	13.0
西米普利单抗	30	0.7	危及生命	242	5.9
多塔利单抗	10	0.2	住院时间延长	1 304	31.9
度伐利尤单抗	171	4.2	致残	45	1.1
伊匹单抗	396	9.7	重要医疗事件	1 597	39.0
纳武利尤单抗	1 325	32.4	未知	338	8.3
帕博利珠单抗	1 651	40.4			

表5 不同治疗方案与甲状腺功能减退的相关性
Table 5. Association between different treatment regimens and hypothyroidism

药物名称	报告例数	ROR (95%CI)	PRR (卡方值)	EBGM (EBG05)	BCPNN (IC025)
阿替利珠单抗	475	15.91 (14.53, 17.43)	15.78 (6 476.91)	15.55 (14.41)	3.78
阿维鲁单抗	33	13.33 (9.46, 18.78)	13.24 (373.19)	13.23 (9.93)	2.78
西米普利单抗	30	9.87 (6.89, 14.13)	9.82 (237.61)	9.81 (7.27)	2.41
多塔利单抗	10	11.50 (6.17, 21.42)	11.43 (95.12)	11.42 (6.78)	1.68
度伐利尤单抗	171	13.09 (11.25, 15.22)	13 (1 880.74)	12.91 (11.38)	3.37
伊匹单抗	396	16.46 (14.90, 18.18)	16.32 (5 622.58)	16.12 (14.83)	3.81
纳武利尤单抗	1 325	14.48 (13.70, 15.31)	14.38 (15 777.13)	13.79 (13.17)	3.69
帕博利珠单抗	1 651	22.02 (20.95, 23.15)	21.78 (30 955.40)	20.64 (19.80)	4.28

表明其具有相对较小风险，但长期治疗情况下仍需警惕，具体见表 5。

3 讨论

本研究通过对美国 FAERS 数据库的分析揭示了 ICI 类药物在治疗过程中导致甲状腺功能减退的发病规律。根据已有文献，ICI 引起的甲状腺功能障碍（其中大多数是甲减）通常在用药后 6~10 周内出现，但最早可在治疗开始后 7 d 发生，最晚可长达 3 年^[10-11]。本研究中 ICI 导致甲减的发病中位时间为 44 d，平均值为 85.61 d，与文献中报告的发病时间相符，这表明大多数患者在治疗开始后几周至几个月内可能会出现甲减症状。这一情况不仅影响患者的生活质量，还可能影响抗肿瘤治疗的效果。因此，及时的监测和干预对于患者来说至关重要。

在 ICI 治疗之前对患者进行基础甲状腺功能的评估十分必要，这有助于医生了解患者的初始状态并制定相应的监测计划。研究表明，ICI 治疗后的前几个月是甲减发生的高风险期，建议医生在此期间定期检查患者的甲状腺激素水平。通过早期识别症状，能够显著降低因甲减对患者健康造成的负面影响。甲减的临床表现通常包括疲劳、情绪低落、轻度体重增加、便秘和认知改变等^[12]，这些症状可能会被忽视或误诊，因此患者及其家属应提高警惕，并在出现相关症状时及时就医。

针对已发生甲状腺功能减退的患者，激素替代治疗是常见的治疗方法。研究表明，左旋甲状腺素钠是治疗甲状腺功能减退的首选药物^[13]。该药物有助于补充甲状腺激素，维持体内的正常代谢功能。在治疗过程中，医生应根据患者的甲状腺功能检测结果，调整药物剂量，以确保激素水平维持在正常范围内。这种个性化治疗不仅提高了治疗效果，还能减少药物的不良反应。临床药师和内分泌医师的协作对于确保患者甲状腺功能的稳定至关重要，能够及时调整治疗方案并减少不良反应的发生。

ICI 引起的内分泌毒性是其常见的不良反应之一，约 40% 的接受 ICI 治疗的患者可能会受到内分泌系统不良反应的影响^[14]。这些毒性包括但不限于甲状腺功能减退、肾上腺功能不全、糖尿病等，其中甲状腺功能减退是最为常见的内分

泌相关问题。尽管 ICI 的内分泌毒性普遍存在，但其引发的甲状腺功能减退在一定程度上可以通过早期监测和干预得到有效管理。

在 ICI 治疗中，由于其增强免疫反应的机制，甲状腺组织可能成为免疫攻击的目标，导致甲状腺功能减退的发生。本研究的结果显示，甲状腺功能减退的中位发病时间为 42 d，且多数患者在治疗开始后的几周至几个月内会出现相关症状。这一发现与文献中的报告一致，进一步验证了 ICI 在癌症治疗中的内分泌毒性特征。因此，医生应在治疗过程中加强患者甲状腺功能的监测，尤其是在治疗初期的 6 至 12 周内定期检查促甲状腺激素和甲状腺素水平，以便及时发现潜在的甲状腺功能减退。ICI 已迅速成为许多癌症治疗方案中不可或缺的一部分，这类药物可以显著提高多种癌症的生存率且被批准用于 17 种不同的癌症类型，并与手术、放疗、化疗和靶向治疗一起成为癌症治疗的基本支柱^[15]。故不能忽略 ICI 导致甲减的风险，医院应构建一套全面的观察体系以便及早地识别出潜在的不良反应并进行干预。具体措施为患者应每 8 周测量 1 次促甲状腺激素和甲状腺素来筛查甲状腺功能，若有临床指征患者应提早测量。

本研究通过挖掘 FAERS 数据库分析了 ICI 导致甲状腺功能减退的临床特征及发病规律，也存在一些局限性。一是 FAERS 数据库主要依靠相关人员的自愿报告，由于上报者的临床专业水平不一样会导致某些不良反应未被充分评估。二是 FAERS 数据库中的不良反应报告中缺少患者的信息、用药情况和其他合并症，这会影响后续评估的准确性。三是不良反应报告中的上报时间会存在延迟，这就影响力 ICI 导致甲状腺功能减退的真实发生率。最后，FAERS 数据库不良反应报告中的不良反应可能是由多种混杂因素引起，不能确定是由目标药物导致的甲状腺功能减退。

综上，未来的研究应进一步探索如何优化监测手段和治疗策略，以提高患者的治疗效果和生存质量。医生在使用 ICI 治疗过程中应始终保持高度警惕，及时识别不良反应并进行干预，从而为患者提供更全面的医疗服务。

参考文献

- 1 U.S. Food and Drug Administration. FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS)[EB/OL]. (2024-11-08) [2024-11-

- 09]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fdas-adverse-event-reporting-system-faers>.
- 2 牛志成, 王雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 249–255. [Niu ZC, Wang L, Wang ZY. Expert consensus on management of immune checkpoint inhibitor-related adverse reactions[J]. Journal of Hebei Medical University, 2021, 42(3): 249–255.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-3205.2021.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3205.2021.03.001).
- 3 陈莉群. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的临床特征及发生影响因素分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2021. DOI: [10.27461/d.cnki.gzjdx.2021.003668](https://doi.org/10.27461/d.cnki.gzjdx.2021.003668).
- 4 Cardona Z, Sosman JA, Chandra S, et al. Endocrine side effects of immune checkpoint inhibitors[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1157805. DOI: [10.1210/je.2012-4075](https://doi.org/10.1210/je.2012-4075).
- 5 Kennedy OJ, Ali N, Lee R, et al. Thyroid dysfunction after immune checkpoint inhibitors in a single-centre UK pan-cancer cohort: a retrospective study[J]. Eur J Cancer, 2024, 202: 113949. DOI: [10.1016/j.ejca.2024.113949](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113949).
- 6 Vardarli I, Tan S, Brandenburg T, et al. Risk and incidence of endocrine immune-related adverse effects under checkpoint inhibitor mono- or combination therapy in solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(4): 1132–1144. DOI: [10.1210/clinem/dgad670](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad670).
- 7 Singh N, Hocking AM, Buckner JH. Immune-related adverse events after immune check point inhibitors: understanding the intersection with autoimmunity[J]. Immunol Rev, 2023, 318(1): 81–88. DOI: [10.1111/imr.13247](https://doi.org/10.1111/imr.13247).
- 8 Yamauchi I, Yabe D. Best practices in the management of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Eur Thyroid J, 2025, 14(1): e240328. DOI: [10.1530/ETJ-24-0328](https://doi.org/10.1530/ETJ-24-0328).
- 9 Chen H, Yuhang D, And Shan Y. Post-marketing safety monitoring of tirzepatide: a pharmacovigilance study based on the FAERS database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2025, 1–9. DOI: [10.1080/14740338.2025.2468860](https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2468860).
- 10 Lee H, Hodi FS, 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. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-17-0208](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0208).
- 11 Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors[J]. ESMO Open, 2021, 6(1): 100011. DOI: [10.1016/j.esmoop.2020.100011](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100011).
- 12 Ettleson MD, Raine A, Batistuzzo A, et al. Brain fog in hypothyroidism: understanding the patient's perspective[J]. Endocrine Practice, 2022, 28(3): 257–264. DOI: [10.1016/j.eprac.2021.12.003](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.003).
- 13 Kahaly GJ, Gottwald-Hostalek U. Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: a historical perspective[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1054983. DOI: [10.3389/fendo.2022.1054983](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1054983).
- 14 Panagiotou E, Ntouraki S, Vathiotis IA, et al. Endocrine immune-related adverse events are independent predictors of survival in patients with lung cancer[J]. 2024, 16(9): 1764. DOI: [10.3390/cancers16091764](https://doi.org/10.3390/cancers16091764).
- 15 Mc Neil V, Lee SW. Advancing cancer treatment: a review of immune checkpoint inhibitors and combination strategies[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(9): 1408. DOI: [10.3390/cancers17091408](https://doi.org/10.3390/cancers17091408).

收稿日期: 2024 年 11 月 12 日 修回日期: 2025 年 02 月 25 日
本文编辑: 李 阳 马琳璐