

## 基于美国 FAERS 数据库对肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂致甲状腺相关不良事件的分析

贾成艳, 张亚飞, 王媛媛\*

安徽医科大学第二附属医院 药学部, 安徽 合肥 230000

**摘要:** **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 分析肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂甲状腺相关不良事件的风险信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 利用 Open Vigil 2.1 工具从 FAERS 系统收集阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗、英夫利昔单抗、依那西普 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂不良事件报告, 采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值比 (PRR) 法进行信号挖掘。**结果** 共检索到 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂与 13 种甲状腺相关不良事件存在统计学关联, 其中甲状腺肿块 (阿达木单抗) 报告数量最多、甲状腺癌 (英夫利昔单抗) 风险信号最高; 且 5 种药品均涉及各种内分泌良性肿瘤; 4 种药品涉及甲状腺类疾病、内分泌恶性及性质不明的肿瘤。**结论** TNF- $\alpha$  抑制剂与甲状腺不良事件的风险存在一定关联, 建议在长期治疗患者随访中关注甲状腺形态变化, 并结合临床风险评估决定是否进行影像学检查, 以保障患者的用药安全。

**关键词:** TNF- $\alpha$  抑制剂; 阿达木单抗; 戈利木单抗; 培塞利珠单抗; 英夫利昔单抗; 依那西普; 甲状腺不良事件

**中图分类号:** R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)03-0804-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.039

## Analysis of thyroid-related adverse events caused by tumor necrosis factor- $\alpha$ inhibitors based on the FAERS database

JIA Chengyan, ZHANG Yafei, WANG Yuanyuan

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

**Abstract: Objective** To analyze the risk signals of thyroid-related adverse events associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors based on the FAERS, and provide references for safe clinical medication. **Methods** Adverse event reports of five TNF- $\alpha$  inhibitors, including adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, infliximab and etanercept, were collected from the FAERS system by using the Open Vigil 2.1 tool. Signal mining was conducted by using ROR method and PRR method. **Results** A total of 13 thyroid-related adverse events were statistically associated with the five TNF- $\alpha$  inhibitors. Thyroid mass (adalimumab) were reported the most frequently, and the risk signal for thyroid gland cancer (infliximab) was the highest. Five drugs were identified as showing positive signals for benign neoplasm of thyroid gland. Four drugs involved thyroid gland disorders and endocrine neoplasms malignant and unspecified. **Conclusion** There is a certain correlation between TNF- $\alpha$  inhibitors and the risk of thyroid adverse events. It is recommended to pay attention to the changes in thyroid morphology during the long-term follow-up of patients, and combine clinical risk assessment to decide whether to conduct imaging examinations, in order to ensure the safety of drug use for patients.

**Key words:** TNF- $\alpha$  inhibitors; adalimumab; golimumab; certolizumab pegol; infliximab; etanercept; adverse events of the thyroid

肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 通常被认为是主要的促炎细胞因子, 在炎症疾病的发病机制中起关键作用。目前, 抗 TNF- $\alpha$  治疗已成为治疗自身免疫病的主要方法<sup>[1]</sup>。既往关于 TNF- $\alpha$  抑制剂的安全性研究

主要集中在神经毒性<sup>[2]</sup>、肺毒性<sup>[3]</sup>和心血管损伤<sup>[4]</sup>等方面。有研究挖掘出阿达木单抗甲状腺相关不良事件分析信号<sup>[5]</sup>。此外, 现有研究较少深入探讨药物相关的甲状腺结构性异常 (如甲状腺肿、甲状腺肿

收稿日期: 2026-01-13

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023BAC10009)

作者简介: 贾成艳, 女, 硕士, 药师, 研究方向为合理用药。E-mail: efyT301910@fy.ahmu.edu.cn

\*通信作者: 王媛媛, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学和医院药学。E-mail: wangyuanyuan@ahmu.edu.cn

瘤等)的风险,而这些异常可能比单纯的功能改变对患者的长期预后影响更为深远。因此,本研究基于 FAERS 数据库对 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂(阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗、英夫利昔单抗、依那西普)相关的甲状腺相关不良事件进行全面系统的挖掘,旨在系统性地描绘该类药物的甲状腺安全性特征,以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与处理

本研究采用利用 Open Vigil 2.1 工具从 FAERS 系统挖掘平台进行分析,该平台在提取数据时已内置基于 FAERS 数据库唯一病例标识符的自动去重算法,确保纳入分析的每个案例报告的独立性,有效避免同一患者的多次重复报告对信号挖掘造成的偏倚。提取 2004 年第 1 季度—2025 年第 3 季度阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗、英夫利昔单抗、依那西普 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂不良事件报告。根据《国际医学用语词典》(MedDRA) 25 版中的首选术语(PT)、高位组语(HLGT)对甲状腺不良事件进行分类和描述。

### 1.2 数据挖掘方法

为降低假阳性信号风险,本研究同时采用比例报告比值(PRR)和报告比值比(ROR) 2 种方法。(1) ROR 法:目标药物的目标不良事件报告数 $\geq 3$ ,且 ROR 的 95%置信区间下限 $> 1$ ; (2) PRR 法:目标药物的目标不良事件报告数 $\geq 3$ ,并且 PRR $> 2$ ,

$\chi^2 > 4$ ,当计算结果超过预设阈值时,即判定为统计失衡,提示目标药物与不良事件之间存在潜在关联。信号强度与数值大小呈正相关,数值越大表明关联信号越强<sup>[6]</sup>。使用 Microsoft Excel 2021 软件进行数据处理和统计分析。将 FAERS 数据库中阳性信号与 FDA 官网及美康临床药物信息系统提供的最新版药品说明书中“不良反应”内容对比。对 ROR 值进行常用对数转换,即  $\lg ROR = \lg[(a/c)/(b/d)]$ 。信号阳性判定标准为:同时满足目标药物目标不良事件报告例数 $a \geq 3$ ,且  $\lg ROR$  的 95%置信区间下限 $> 0$ 。使用 GraphPad Prism 对  $\lg ROR$  与报告例数做气泡图<sup>[7]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 上报患者的基本信息

从 FAERS 数据库中得到 TNF- $\alpha$  抑制剂作为“首要怀疑药物”的不良事件报告,其中阿达木单抗 365 781 例、戈利木单抗 34 647 例、培塞利珠单抗 88 226 例、英夫利昔单抗 125 851 例、依那西普 410 408 例。检索发现 TNF- $\alpha$  抑制剂作为“首要怀疑药物”的不良事件报告女性患者上报例数远高于男性患者;45~64 岁上报例数最高;上报地区排名前 3 位的国家是美国、加拿大、英国;转归结果以延长住院时间和其他为主,见表 1。

### 2.2 甲状腺相关不良事件风险信号挖掘

本研究通过 ROR、PRR 2 种方法检测发现了阿达木单抗 8 个甲状腺相关的不良事件风险信号,急

表 1 TNF- $\alpha$  抑制剂不良事件报告患者信息

Table 1 Patient information of adverse events reported for TNF- $\alpha$  inhibitors

人口学特征	不良事件报告数(占比/%)					
	阿达木单抗	戈利木单抗	培塞利珠单抗	英夫利昔单抗	依那西普	
性别	未知	27 338 (7.47)	2 419 (6.98)	3 784 (4.29)	37 494 (29.79)	34 282 (8.35)
	女性	223 322 (61.05)	22 648 (65.37)	65 508 (74.25)	51 989 (41.31)	276 501 (67.37)
	男性	115 121 (31.47)	9 607 (27.73)	18 934 (21.46)	36 368 (28.90)	99 625 (24.27)
年龄	<18 岁	5 480 (1.50)	142 (0.41)	287 (0.33)	7 413 (5.89)	7 834 (1.91)
	18~44 岁	47 270 (12.92)	4 700 (13.57)	15 909 (18.03)	22 302 (17.72)	48 591 (11.84)
	45~64 岁	65 043 (17.78)	10 207 (29.46)	16 441 (18.64)	21 528 (17.11)	131 448 (32.03)
	65~74 岁	24 236 (6.63)	4 564 (13.17)	4 832 (5.48)	8 298 (6.59)	47 162 (11.49)
	>74 岁	11 989 (3.28)	2 812 (8.12)	2 166 (2.46)	3 847 (3.06)	20 954 (5.11)
报告国家 (前 3 位)	美国	223 296 (61.05)	11 648 (33.62)	65 801 (74.58)	34 865 (27.70)	350 678 (85.45)
	加拿大	20 298 (5.55)	6 527 (18.84)	6 456 (7.32)	51 774 (41.14)	9 857 (2.40)
	英国	14 123 (3.86)	3 413 (9.85)	5 560 (6.30)	4 330 (3.44)	10 172 (2.48)
转归	延长住院	64 118 (17.53)	8 121 (23.44)	11 866 (13.45)	32 055 (25.47)	34 740 (8.46)
	致残	2 524 (0.69)	142 (0.41)	256 (0.29)	818 (0.65)	1 492 (0.36)
	危及生命	2 770 (0.76)	400 (1.15)	560 (0.63)	2 842 (2.26)	2 276 (0.55)
	死亡	17 539 (4.80)	1 192 (3.44)	1 714 (1.94)	5 754 (4.57)	8 747 (2.13)
	先天异常	539 (0.15)	28 (0.08)	110 (0.12)	280 (0.22)	430 (0.10)
	其他	91 241 (24.95)	16 009 (46.21)	33 950 (38.48)	74 181 (58.94)	69 504 (16.94)

性甲状腺炎信号最强，甲状腺肿块报告数量最多；戈利木单抗 7 个甲状腺相关的不良事件风险信号，亚急性甲状腺炎信号最强，甲状腺癌报告数量最多；培塞利珠单抗 3 个甲状腺相关的不良事件风险信号，其中甲状腺良性肿瘤信号最强，甲

状腺肿块报告数量最多；英夫利昔单抗 7 个甲状腺相关的不良事件风险信号，其中甲状腺癌信号最强，甲状腺瘤报告数量最多；依那西普 1 个甲状腺相关的不良事件风险信号为甲状腺良性肿瘤，见表 2。

表 2 TNF- $\alpha$  抑制剂甲状腺相关不良事件信号检测  
Table 2 Detection of thyroid-related adverse events signals for TNF- $\alpha$  inhibitors

药品	PT	报告数	ROR (95% CI)	PRR ( $\chi^2$ )
阿达木单抗	甲状腺肿块*	128	2.888 8 (2.414 8~3.455 8)	2.888 1 (145.908 4)
	甲状腺瘤	93	2.706 4 (2.194 2~3.338 1)	2.705 9 (92.259 0)
	甲状腺良性肿瘤	30	3.822 1 (2.629 5~5.555 6)	3.821 8 (54.608 4)
	甲状腺囊肿*	24	3.587 5 (2.364 0~5.444 0)	3.587 3 (38.812 3)
	甲状旁腺良性肿瘤*	22	2.118 4 (1.380 2~3.251 4)	2.118 3 (11.290 9)
	亚急性甲状腺炎*	16	4.089 3 (2.446 7~6.834 8)	4.089 2 (31.165 4)
	甲状旁腺肿瘤*	13	4.238 2 (2.395 0~7.500 0)	4.238 1 (26.245 7)
戈利木单抗	急性甲状腺炎*	8	4.246 5 (2.051 3~8.791 2)	4.246 5 (15.119 4)
	甲状腺瘤*	40	2.014 5 (1.476 4~2.748 7)	2.013 1 (19.324 1)
	甲状腺乳头状癌*	14	7.282 7 (4.295 7~12.346 6)	7.279 7 (68.649 0)
	甲状腺肿块	11	2.728 7 (1.508 4~4.936 0)	2.728 0 (10.314 4)
	甲状腺肿瘤*	9	2.891 7 (1.501 5~5.569 0)	2.891 1 (9.264 2)
	甲状腺良性肿瘤*	5	6.916 7 (2.860 8~16.723 2)	6.915 7 (19.443 5)
	亚急性甲状腺炎*	4	11.130 1 (4.130 5~29.991 7)	11.128 7 (26.807 2)
培塞利珠单抗	转移性甲状腺癌*	3	8.543 7 (2.728 1~26.757 1)	8.542 9 (12.908 7)
	甲状腺肿块*	20	2.145 5 (1.381 0~3.333 3)	2.145 2 (10.991 9)
	甲状腺乳头状癌*	11	2.454 7 (1.354 6~4.448 1)	2.454 5 (7.982 1)
英夫利昔单抗	甲状腺良性肿瘤*	6	3.583 0 (1.598 7~8.030 6)	3.582 8 (8.579 8)
	甲状腺瘤*	40	4.187 2 (3.058 4~5.732 6)	4.185 8 (91.341 9)
	甲状腺肿块*	27	2.154 4 (1.473 5~3.150 0)	2.154 1 (15.341 2)
依那西普	甲状腺乳头状癌*	20	3.340 1 (2.144 6~5.201 9)	3.339 6 (29.824 9)
	甲状旁腺病症*	10	3.486 8 (1.863 0~6.526 0)	3.486 6 (14.981 8)
	甲状腺癌症*	10	18.837 9 (9.770 1~36.315 6)	18.833 6 (134.958 8)
	亚急性甲状腺炎*	8	7.269 0 (3.576 9~14.772 0)	7.268 5 (35.499 4)
	甲状旁腺良性肿瘤*	7	2.429 7 (1.151 6~5.126 5)	2.429 6 (4.467 4)
依那西普	甲状腺良性肿瘤*	21	2.260 2 (1.454 3~3.512 8)	2.260 1 (12.689 9)

\*表示药品说明书未提及的不良事件。

\*indicates adverse events that are not described in drug instructions.

### 2.3 TNF- $\alpha$ 抑制剂相关甲状腺不良事件分析

以 lgROR 值为横坐标，报告例数为纵坐标，绘制 TNF- $\alpha$  抑制剂相关甲状腺不良事件的气泡图。横坐标值越大，表示差异越显著。纵坐标值越大，表示报告数量越多。其中风险信号前 3 位为甲状腺癌症（英夫利昔单抗）、亚急性甲状腺炎（戈利木单抗）、转移性甲状腺癌（戈利木单抗），报告例数前 3 位为甲状腺肿块（阿达木单抗）、甲状腺瘤（阿达木单抗）、甲状腺瘤（英夫利昔单抗），见图 1。

### 2.4 甲状腺不良事件 HLGTT 分析

对 TNF- $\alpha$  抑制剂相关的甲状腺不良事件风险信号 HLGTT 进行分析，5 种药品均涉及各种内分泌良性肿瘤；阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单

抗、英夫利昔单抗均涉及甲状腺类疾病、内分泌恶性及性质不明的肿瘤；阿达木单抗、英夫利昔单抗涉及甲状旁腺类疾病，见图 2。

### 2.5 说明书未收录不良事件

本研究检测到 5 种 TNF- $\alpha$  抑制剂 26 个(13 种)甲状腺相关的不良事件风险信号，其中阿达木单抗除甲状腺肿瘤外均未在说明书中收录，戈利木单抗除甲状腺肿外均未在说明书中收录，英夫利昔单抗、依那西普相关的不良事件均未在说明书中收录，培塞利珠单抗甲状腺疾病在说明书中的描述基于有限的证据等级较低。

### 3 讨论

本研究利用 FAERS 数据库对 TNF- $\alpha$  抑制剂相

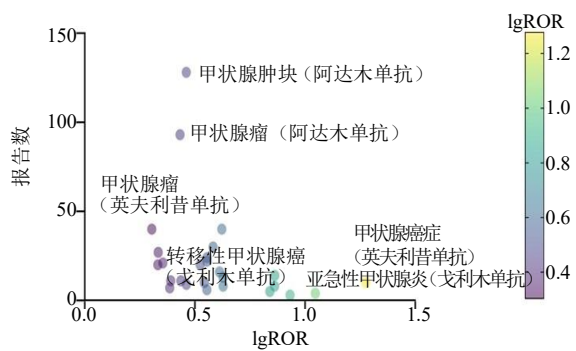


图 1 TNF- $\alpha$  抑制剂甲状腺相关不良事件 IgROR 的气泡图

Fig. 1 Bubble chart of IgROR for thyroid-related adverse events caused by TNF- $\alpha$  inhibitors

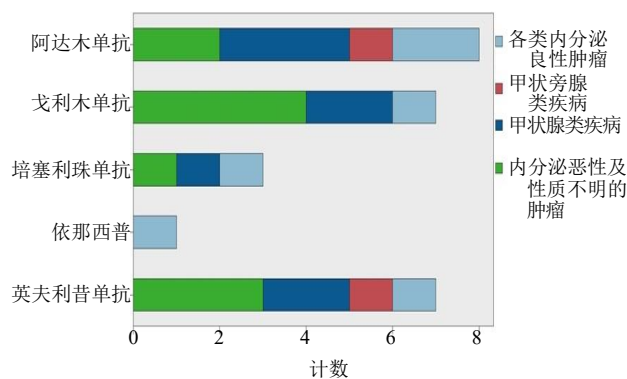


图 2 TNF- $\alpha$  抑制剂甲状腺相关不良事件 HLGT 分布

Fig. 2 The distribution of thyroid-related adverse events associated with TNF- $\alpha$  inhibitors in HLGT

关甲状腺不良事件进行药物警戒分析，并取得了以下发现：（1）风险信号前 3 位为甲状腺癌（英夫利昔单抗）、亚急性甲状腺炎（戈利木单抗）、转移性甲状腺癌（戈利木单抗），报告例数前 3 位为甲状腺肿块（阿达木单抗）、甲状腺瘤（阿达木单抗）、甲状腺瘤（英夫利昔单抗）。（2）5 种药品均涉及各种内分泌良性肿瘤；阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗、英夫利昔单抗均涉及甲状腺类疾病、内分泌恶性及性质不明的肿瘤。（3）通过对 FAERS 数据库进行数据挖掘，提示 TNF- $\alpha$  抑制剂可能与甲状腺相关的不良事件存在统计学关联，且说明书中的描述基于有限的证据等级较低或未收录，本研究可为临床研究提供重要的参考依据。

抗 TNF- $\alpha$  治疗已成为治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等自身免疫病的主要方法。自身免疫性甲状腺疾病与自身免疫病之间有共同的遗传背景及诱发因素、相似的免疫机制及组织学特征。已有充分文献证实，类风湿关节炎、系统

性红斑狼疮等自身免疫病患者中自身免疫性甲状腺疾病的患病率显著增加<sup>[8]</sup>。同样，虽然在传统观念中强直性脊柱炎较少累及甲状腺，但近期研究表明，强直性脊柱炎也可能增加甲状腺功能异常（尤其是甲亢）的风险<sup>[9]</sup>。因此，在评估 TNF- $\alpha$  抑制剂对甲状腺功能的影响时，必须考虑疾病风险。目前，部分研究表明其可能对甲状腺功能具有积极作用。早在 20 世纪 90 年代学者们即发现，TNF- $\alpha$  可直接作用于垂体和甲状腺，抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能<sup>[10]</sup>。此外，有报道显示阿达木单抗可改善类风湿关节炎合并甲状腺功能减退患者的甲状腺功能<sup>[11]</sup>。在炎症性肠病患者中，甲状腺自身免疫异常较为常见，多表现为显性或亚临床甲状腺功能亢进。抗 TNF- $\alpha$  治疗后，患者游离甲状腺素水平降低，而促甲状腺激素、三碘甲状腺原氨酸及甲状腺自身抗体水平未见明显变化<sup>[12]</sup>。另有研究也指出，接受抗 TNF- $\alpha$  治疗的强直性脊柱炎患者，其甲状腺疾病发病率低于未接受该治疗的患者<sup>[13]</sup>。另一方面，病例报道显示类风湿关节炎患者在使用依那西普治疗期间，出现了肉芽肿性甲状腺炎<sup>[14]</sup>；另有 2 例报道显示，类风湿关节炎患者在使用依那西普治疗期间出现了亚急性甲状腺炎。目前尚不能明确亚急性甲状腺炎是否属于依那西普的特异性不良反应，但提示在治疗期间监测甲状腺功能有助于防范此类罕见但严重的不良反应<sup>[15-16]</sup>。

现有文献对 TNF- $\alpha$  抑制剂甲状腺不良事件风险信号分析尚未得到充分阐明，李莉等<sup>[5]</sup>发现阿达木单抗甲状腺肿、亚急性甲状腺炎等内分泌系统风险信号，与本研究结果一致，而培塞利珠单抗、英夫利昔单抗安全性研究未关注甲状腺相关不良事件。在本研究挖掘的信号中，TNF- $\alpha$  抑制剂与甲状腺不良事件的风险存在一定关联，累及免疫相关甲状腺事件及甲状腺形态或结构异常，而甲状腺功能紊乱相关信号较弱。尽管有案例报道提示 TNF- $\alpha$  抑制剂可能影响患者甲状腺功能<sup>[11]</sup>，但由于 FAERS 为被动监测系统，甲状腺功能异常事件可能存在漏报。因此，在长期临床随访中加强甲状腺功能监测仍具有重要意义。

TNF- $\alpha$  抑制剂影响甲状腺结构性的改变可能机制：使用 TNF- $\alpha$  抑制剂的患者本身患有类风湿关节炎、强直性脊柱炎等自身免疫病，长期处于慢性炎症状态<sup>[1]</sup>。TNF- $\alpha$  抑制剂在抑制特定炎症通路的同时，可能无意中改变了甲状腺微环境的炎症平衡，

影响了细胞生长或生存的信号通路,从而更倾向于促甲状腺细胞增殖或诱导甲状腺结构改变,而非干扰甲状腺激素合成与分泌。文献报道 TNF- $\alpha$  可促甲状腺上皮细胞的凋亡,并增强细胞表面肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的受体表达<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  抑制剂可能通过改路径抑制细胞凋亡,但对细胞增殖的长期调控产生影响。这一发现强调了 TNF- $\alpha$  抑制剂的甲状腺不良反应谱可能与传统认识不同,甲状腺结构性的改变应被视为一个潜在的、重要的安全性信号,尤其是在长期治疗的患者中。

综上,本研究对 FAERS 数据库中 TNF- $\alpha$  抑制不良事件报告数据进行挖掘分析,基于目前的证据看, TNF- $\alpha$  抑制剂与甲状腺不良事件的风险存在一定关联,主要累及免疫相关甲状腺事件及甲状腺形态或结构异常,建议在长期治疗患者中关注甲状腺形态变化,并结合临床风险评估决定是否进行影像学检查。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Croft M, Salek-Ardakani S, Ware C F. Targeting the TNF and TNFR superfamilies in autoimmune disease and cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(12): 939-961.
- [2] Deepak P, Stobaugh D J, Sherid M, et al. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(4): 388-396.
- [3] Sun S C, Shi X, Ouyang M L, et al. Pulmonary toxicity assessment of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in the treatment of IBD: A real world study based on US food and drug administration adverse events reporting system (FAERS) [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 20: 1-8.
- [4] Ma J L, Cai J F, Chen H, et al. Cardiovascular adverse events associated with tumor necrosis factor-Alpha inhibitors: A real-world pharmacovigilance analysis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(12): 1733-1747.
- [5] 李莉, 杨卓, 杨佳, 等. 基于 FAERS 的阿达木单抗相关不良事件风险信号挖掘 [J]. *中国药房*, 2022, 33(16): 2006-2011.
- [6] 翟婷, 成娟. 基于 FAERS 数据库对塔奎妥单抗不良事件信号的挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(11): 2912-2919.
- [7] 赵新红, 肖旭, 孙杰, 等. 基于 FAERS 数据库头孢洛林酯真实世界不良事件分析 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(11): 2904-2911.
- [8] 田国钰, 王玉尧, 张海清. 自身免疫性甲状腺疾病与其他自身免疫性疾病的关系 [J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(11): 1316-1319.
- [9] Ye Q Q, Liu L, Liu B. Causal link between ankylosing spondylitis and thyroid dysfunction: A Mendelian randomization study [J]. *Medicine*, 2025, 104(42): e44862.
- [10] Pang X P, Yoshimura M, Hershman J M. Suppression of rat thyrotroph and thyroid cell function by tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Thyroid*, 1993, 3(4): 325-330.
- [11] Raterman H G, Jamnitski A, Lems W F, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: A pilot study [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(2): 247-251.
- [12] Paschou S A, Palioura E, Kothonas F, et al. The effect of anti-TNF therapy on thyroid function in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Endocr J*, 2018, 65(11): 1121-1125.
- [13] Tarhan F, Orük G, Niflioğlu O, et al. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF  $\alpha$  treatment [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(4): 853-857.
- [14] Cañas C A, Tobón G J, Arango L G, et al. Developing of granulomatous thyroiditis during etanercept therapy [J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(S1): 17-19.
- [15] Yasuji I. Subacute thyroiditis in a patient with juvenile idiopathic arthritis undergoing etanercept treatment: A case report and review of the literature [J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(2): 397-400.
- [16] Hella Z, Hodinka L, Turbucz P, et al. Etanercept okozta szubakut pajzsmirigygyulladás [J]. *Orvosi Hetilap*, 2017, 158(39): 1550-1554.
- [17] Mezosi E, Wang S H, Utsugi S, et al. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  sensitize human thyroid epithelial cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis through increases in procaspase-7 and bid, and the down-regulation of p44/42 mitogen-activated protein kinase activity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 250-257.

[责任编辑 高源]