# 基于FAERS数据库的古塞奇尤单抗ADE信号挖掘与分析Δ

阳　丽*，王　浩#，刘小英，周　岳，伏箫燕（成都市新都区人民医院，成都　610500）

**中图分类号**　R969.3；R979.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）22-2766-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.22.16

**摘　要　目的**　为古塞奇尤单抗临床使用的安全性提供参考依据。**方法**　采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法对美国FAERS数据库中2017年第4季度至2022年第2季度古塞奇尤单抗相关不良事件（ADE）报告进行数据挖掘。**结果与结论**　共筛选得到古塞奇尤单抗ADE报告29 951份，获得197个（3 871例）ADE信号，涉及21个系统器官。古塞奇尤单抗的主要ADE信号体现在感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病上，这与其说明书记载基本一致。其新的ADE信号包括眼眶肿瘤、胆囊腺癌、汗腺疾病、血尿酸降低、眼睑回缩、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、非酒精性脂肪肝、增生性胆囊病、气管软化、内耳疾病等。其严重的ADE信号包括全身各部位的严重感染、肝胆疾病、肿瘤疾病等。

**关键词**　古塞奇尤单抗；药品不良事件；药品不良反应；据挖掘

## Data mining and analysis of adverse drug events signals for guselkumab based on FAERS database

YANG Li, WANG Hao, LIU Xiaoying, ZHOU Yue, FU Xiaoyan (Xindu District People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610500, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To provide a reference for the safety of guselkumab in clinical use. **METHODS** The reporting odds ratio and the Bayesian confidence propagation neural network were used to mine the data of adverse drug events (ADE) related to guselkumab in FAERS database from the fourth quarter of 2017 to the second quarter of 2022. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 29 951 ADE reports related to guselkumab were screened, involving 197 (3 871 cases) ADE signals and 21 system organs. The major ADE signals of guselkumab manifested as infectious and invasive diseases, systemic disease and various reactions at the site of administration, and skin and subcutaneous tissue diseases, which were basically consistent with the instructions. The new ADE signals were found, such as neoplasm of orbit, gallbladder adenocarcinoma, sweat gland disorder, decreased blood uric acid, eyelid retraction, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, nonalcoholic fatty liver disease, hyperplastic cholecystopathy, tracheomalacia, inner ear disorder, etc. And the severe ADE signals included severe infections in various parts of the body, liver and gallbladder diseases, tumor, etc.

**KEYWORDS**　guselkumab; adverse drug events; adverse drug reaction; data mining

银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病，其病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素，通过以T淋巴细胞介导为主、多种免疫细胞共同参与的免疫反应，引起角质形成细胞过度增殖或关节滑膜细胞与软骨细胞发生炎症[1]。银屑病的发病率在各人种之间不同，研究显示白人人种的发病率为3.50%，而中国人群的发病率为0.47%[2]。已被确认的银屑病易感因子有白细胞介素（interleukin，IL）-12B、IL-23R、LCE3B/3C/3D IL-23A、IL-17A TNFAIP3等80多个[3-4]。银屑病患者的T淋巴细胞异常活化，在皮肤表皮或真皮层浸润是银屑病的重要病理生理特征，表明免疫系统参与了该病的发生和发展过程。新近研究表明，树突细胞及其他抗原呈递细胞（antigen-presenting cells，APC）可产生IL-23，诱导CD4辅助性T淋巴细胞Th17分化增殖，而分化成熟的Th17细胞可分泌IL-17、IL-21、IL-22等多种细胞因子，刺激角质形成细胞过度增殖或关节滑膜细胞的炎症反应[5]。由此可知，Th17细胞及IL-23/IL-17轴在银屑病发病机制中可能处于关键环节，并成为新的治疗靶点[5-6]。

古塞奇尤单抗是一种人源单克隆$IgG_1\lambda$抗体，可选择性结合IL-23的p19亚单位并抑制其与IL-23受体的相互作用，是第1个获批的IL-23抑制剂，于2017年在美国上市[6]，2018年被列入中国《第一批临床急需境外新药名

Δ **基金项目**　中国药学会科技开发中心科普项目（No. CMEI2021KPYJ00104）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：627877121@qq.com

# **通信作者**　副主任药师。研究方向：药事管理。E-mail：1273784755@qq.com

单》，并于2019年12月在中国获批上市[6]。古塞奇尤单抗作为IL-23选择性抑制剂，虽作用机制新颖，但上市时间不长，有必要加强其上市后的用药安全性研究。鉴于此，本研究通过对美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse events reporting system，FAERS）数据库收集的古塞奇尤单抗上市后可疑药品不良事件（adverse drug events，ADE）数据进行分析，得到真实世界中该药的ADE信号，从而为其临床使用的安全性提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源及筛选

下载FAERS数据库中2017年第4季度至2022年第2季度所有的ADE报告数据，导入MySQL 5.7软件进行数据提取和分析。以古塞奇尤单抗的通用名“guselkumab”和商品名“tremfya”为检索词进行检索，得到与该药品相关的研究数据，包括报告年份、药品信息、人员信息、ADE信息等，删除重复数据和存疑数据后得到本研究的原始研究数据。

### 1.2 数据处理

采用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）对ADE进行中英文映射，并使用该词典中药物不良反应术语集的首选术语（preferred term，PT）和系统器官分类（system organ class，SOC）对ADE进行分类。

### 1.3 数据分析

基于比值失衡测量法的基本原理，本研究采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法[7—9]和贝叶斯可信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法[9—11]来研究药物与特定ADE之间的关联。采用ROR法计算ROR值和95%置信区间（confidence interval，CI），当目标药品的目标不良反应报告数≥3例且ROR值的95%CI下限＞1，则认为检出1个可疑信号；采用BCPNN法计算信息成分（information component，IC）值的95%CI的下限（IC025）值，当IC025＞0，则提示检出1个可疑信号。以ROR法和BCPNN法同时检出的信号确定为本研究需要的信号。两种数据挖掘方法具体计算公式与信号检测标准见表1。

**表1 两种数据信号挖掘方法与信号检测标准**

| 方法 | 公式 | 阈值 |
|---|---|---|
| ROR法 | $ROR=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc}$<br>$SE(\ln ROR)=\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}$ | $a\geqslant 3$且ROR的95%CI下限＞1，则提示检出1个信号 |
| BCPNN法 | $95\%CI=e^{\ln ROR\pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$<br>$IC=\log_2 a(a+b+c+d)/(a+c)(a+b)$<br>$IC025=e^{\ln(IC)-1.96\left(\frac{1}{a}-\frac{1}{b}-\frac{1}{c}-\frac{1}{d}\right)^{0.5}}$ | IC025＞0，则提示检出1个信号 |

*a*：目标药品发生的目标不良反应报告数；*b*：目标药品发生其他不良反应的报告数；*c*：其他药品发生的目标不良反应报告数；*d*：其他药品发生的其他不良反应报告数

## 2 结果

### 2.1 ADE报告的基本情况

FAERS数据库2017年第4季度至2022年第2季度共有2 435 758份ADE报告，其中首要怀疑药物为古塞奇尤单抗的ADE报告有49 569份，经删除重复数据后为29 951份，包括1 827种ADE，涉及11 831例患者。其中，女性患者的占比（49.11%）高于男性（37.76%），18～64岁年龄段的患者最多（占20.82%）；报告数排前5位的国家依次为美国、加拿大、日本、德国、英国；报告数量有逐年增多的趋势。具体结果见表2。

**表2 2017年第4季度至2022年第2季度古塞奇尤单抗相关ADE报告的基本信息**

| 项目 | 分类 | 例数 | 构成比/% |
|---|---|---|---|
| 总计 | | 11 831 | 100.00 |
| 性别 | 女性 | 5 810 | 49.11 |
| | 男性 | 4 467 | 37.76 |
| | 不清楚 | 1 554 | 13.13 |
| 年龄段 | ＜18岁 | 146 | 1.23 |
| | 18～64岁 | 2 463 | 20.82 |
| | ≥65岁 | 493 | 4.17 |
| | 不清楚 | 8 729 | 73.78 |
| 报告国家（前5位） | 美国 | 9 640 | 81.48 |
| | 加拿大 | 538 | 4.55 |
| | 日本 | 317 | 2.68 |
| | 德国 | 276 | 2.33 |
| | 英国 | 175 | 1.48 |
| 年份（2017－2022年） | 2017（第4季度） | 49 | 0.41 |
| | 2018 | 1 060 | 8.96 |
| | 2019 | 1 855 | 15.68 |
| | 2020 | 2 647 | 22.37 |
| | 2021 | 3 604 | 30.46 |
| | 2022（第1～2季度） | 2 616 | 22.11 |

### 2.2 古塞奇尤单抗ADE信号PT分类结果

经ROR法和BCPNN法计算分析后获得与古塞奇尤单抗相关的ADE信号210个。按PT分类并删除疗效衰减（如治疗产品效果下降、治疗反应减弱）和疾病本身及疾病发展（如银屑病、银屑病关节炎）相关信号后，共获得ADE信号197个，涉及PT 3 871例。报告数和信号强度排名前20位的PT见表3。

### 2.3 古塞奇尤单抗ADE信号SOC结果

根据MedDRA对有ADE信号的PT进行SOC统计排序，可发现古塞奇尤单抗有ADE信号的SOC共有21个，详见表4。其中，感染及侵染类疾病（占25.96%）、全身性疾病及给药部位各种反应（占21.67%）、皮肤及皮下组织类疾病（占17.72%）的ADE报告数相对较多。

**表3　古塞奇尤单抗ADE报告数和信号强度排名前20位的PT**

| 报告数排名前20位的PT | | | | | 信号强度排名前20位的PT | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 序号 | PT | 例数 | 95%CI下限(ROR法) | IC025(BCPNN法) | 序号 | PT | 例数 | 95%CI下限(ROR法) | IC025(BCPNN法) |
| 1 | 关节痛 | 379 | 1.37 | 27.41 | 1 | 眼眶肿瘤 | 4 | 77.73 | 11.85 |
| 2 | 感染性肺炎 | 273 | 1.23 | 26.81 | 2 | 疱疹样脓疱病 | 4 | 67.35 | 12.08 |
| 3 | 瘙痒症 | 261 | 1.15 | 26.66 | 3 | 胆囊腺癌 | 6 | 63.77 | 15.11 |
| 4 | 注射部位痛 | 167 | 1.13 | 25.87 | 4 | 关节增生 | 13 | 42.07 | 20.19 |
| 5 | 注射部位出血 | 150 | 3.53 | 27.06 | 5 | 汗腺疾病 | 5 | 37.57 | 14.16 |
| 6 | 荨麻疹 | 113 | 1.11 | 25.06 | 6 | 血尿酸降低 | 17 | 35.85 | 21.62 |
| 7 | 下呼吸道感染 | 111 | 2.63 | 26.04 | 7 | 眼睑回缩 | 4 | 34.80 | 12.66 |
| 8 | 关节炎 | 104 | 1.68 | 25.37 | 8 | 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 | 12 | 31.92 | 19.67 |
| 9 | 注射部位反应 | 95 | 2.70 | 25.71 | 9 | 非酒精性脂肪肝 | 17 | 29.82 | 21.54 |
| 10 | 蜂窝织炎 | 94 | 2.49 | 25.59 | 10 | 埃希氏大肠杆菌肾盂肾炎 | 9 | 28.35 | 17.95 |
| 11 | 注射部位红斑 | 73 | 1.45 | 24.32 | 11 | 给药部位反应 | 7 | 21.22 | 16.35 |
| 12 | 流感样疾病 | 68 | 1.29 | 23.99 | 12 | 增生性胆囊病 | 4 | 16.27 | 12.77 |
| 13 | 注射部位肿胀 | 68 | 1.85 | 24.40 | 13 | 睾丸脓肿 | 3 | 15.58 | 10.92 |
| 14 | 肝酶升高 | 60 | 1.16 | 23.52 | 14 | 病毒性心包炎 | 4 | 15.05 | 12.76 |
| 15 | 注射部位青肿 | 59 | 1.27 | 23.58 | 15 | 钱币状湿疹 | 6 | 14.91 | 15.30 |
| 16 | 皮肤病变 | 55 | 2.38 | 24.06 | 16 | 卡斯托曼综合征 | 6 | 13.67 | 15.28 |
| 17 | 呼吸道感染 | 52 | 2.29 | 23.85 | 17 | 气管软化 | 6 | 13.17 | 15.26 |
| 18 | 注射部位瘙痒 | 51 | 1.63 | 23.42 | 18 | 注射部位斑块 | 4 | 12.30 | 12.73 |
| 19 | 上呼吸道感染 | 44 | 1.20 | 22.63 | 19 | 酒精性肝硬化 | 6 | 11.87 | 15.22 |
| 20 | 间质性肺疾病 | 41 | 1.00 | 22.22 | 20 | 多余皮肤 | 4 | 11.46 | 12.71 |

**表4　古塞奇尤单抗ADE信号的SOC情况**

| SOC | ADE信号数 | ADE报告数/份(%) |
|---|---|---|
| 感染及侵染类疾病 | 48 | 1 005(25.96) |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 18 | 839(21.67) |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 29 | 686(17.72) |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 6 | 530(13.69) |
| 各类检查 | 10 | 185(4.78) |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状) | 29 | 181(4.68) |
| 肝胆系统疾病 | 8 | 94(2.43) |
| 胃肠系统疾病 | 8 | 68(1.76) |
| 代谢及营养类疾病 | 4 | 55(1.42) |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | 10 | 49(1.27) |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 2 | 47(1.21) |
| 免疫系统疾病 | 3 | 33(0.85) |
| 精神病类 | 5 | 20(0.52) |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 4 | 19(0.49) |
| 生殖系统及乳腺疾病 | 4 | 13(0.34) |
| 内分泌系统疾病 | 2 | 11(0.28) |
| 耳及迷路类疾病 | 1 | 10(0.26) |
| 眼器官疾病 | 2 | 8(0.21) |
| 各类神经系统疾病 | 2 | 7(0.18) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 1 | 6(0.15) |
| 血液及淋巴系统疾病 | 1 | 5(0.13) |
| 总计 | 197 | 3 871(100) |

**表5　古塞奇尤单抗严重的ADE信号分布**

| SOC | PT及报告数 |
|---|---|
| 感染及侵染类疾病 | 感染性肺炎(273)、下呼吸道感染(111)、肾感染(29)、结核病(20)、细菌性肺炎(17)、阑尾炎(13)、潜伏性结核(11)、大肠杆菌肾盂肾炎(9)、病毒性肺炎(8)、葡萄球菌脓毒症(6)、肺炎球菌性肺炎(6)、细菌性肾盂肾炎(4)、传染性单核细胞增多症(4)、播散性带状疱疹(4)、病毒性心包炎(4)、链球菌性肺炎(3)、病毒性脑膜炎(3)、肾周脓肿(3) |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 皮肤出血(22)、皮肤裂伤(19)、全身剥脱性皮炎(18)、皮肤萎缩(13)、脱甲(8)、坏疽性脓皮病(6)、假卟啉症(4) |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状) | 鳞状细胞癌(19)、结肠癌(16)、子宫内膜癌(14)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(12)、霍奇金氏病(10)、肺腺癌(9)、原位恶性黑素瘤(8)、胆囊腺癌(6)、卡斯特曼病(6)、套细胞淋巴瘤(6)、直肠癌(6)、皮肤T细胞淋巴瘤(5)、膀胱移行细胞癌(5)、乳腺浸润性导管癌(5)、角化棘皮瘤(5)、胆管上皮细胞癌(5)、胰腺癌(4)、眼眶肿瘤(4)、精原细胞瘤(4)、急性白血病(4)、胆管癌(4)、子宫内膜腺癌(3)、转移性结肠癌(3)、直肠腺癌(3)、移行细胞癌(3)、乳腺纤维腺瘤(3)、男性乳腺癌(3)、卵巢癌Ⅳ期(3)、肛门癌(3) |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 关节渗液(16)、骨硬化(3) |
| 肝胆系统疾病 | 肝硬化(37)、肝脾肿大(18)、非酒精性脂肪肝(17)、胆道病(4) |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | 面骨骨折(8)、应力性骨折(7)、颅脑损伤(7)、椎骨脱位(6)、血管损伤(3) |
| 胃肠系统疾病 | 急性胰腺炎(18)、食管静脉曲张(17)、缺血性结肠炎(8)、憩室穿孔(4) |
| 代谢及营养类疾病 | 2型糖尿病(23)、代谢综合征(7)、代谢紊乱(7) |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 间质性肺疾病(41)、气管软化(6) |
| 免疫系统疾病 | 免疫系统紊乱(18)、混合性过敏(10)、类速发严重过敏反应(5) |
| 精神病类 | 急性精神病(4)、持续性抑郁障碍(4)、季节性情感障碍(3) |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 肾肿块(5) |
| 内分泌系统疾病 | 巴西多氏病(5) |
| 耳及迷路类疾病 | 内耳疾病(10) |
| 各类神经系统疾病 | 意向性震颤(4)、管状视野(3) |
| 眼器官疾病 | 溃疡性角膜炎(4) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 血管病(6) |

### 2.4　古塞奇尤单抗严重的ADE信号分布

本研究发现的古塞奇尤单抗严重的ADE信号主要分布在感染及侵染类疾病，良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状），皮肤及皮下组织类疾病等方面，详见表5。

## 3 讨论

### 3.1 药品说明书已有的ADE信号

本研究旨在通过对古塞奇尤单抗的ADE信号进行挖掘分析，为临床安全用药提供依据。通过ROR法和BCPNN法挖掘得到的ADE信号如关节痛、注射部位反应、呼吸道感染等是古塞奇尤单抗较为常见的ADE，这与其说明书记载一致，这在一定程度上验证了本研究的可靠性。

### 3.2 新的或与说明书存在差异的ADE信号

本研究发现了多个未在古塞奇尤单抗说明书中出现的ADE信号，如眼眶肿瘤、胆囊腺癌、汗腺疾病、血尿酸降低、眼睑回缩、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、非酒精性脂肪肝、增生性胆囊病、气管软化、内耳疾病等；而头痛、荨麻疹等在其说明书中描述为常见的ADE，本次研究却未发现，提示临床用药时应密切观察，综合判断以上ADE信号与药物的关联度。另外，全身性疾病及给药部位各种反应中，古塞奇尤单抗说明书仅记载了注射部位红斑（常见）、注射部位痛（偶见），而本研究发现该SOC下存在多种形式的ADE信号，如皮肤出血、皮肤萎缩、全身剥脱性皮炎、脱甲等，以上与说明书记载存在差异，提示临床用药时需引起注意。

### 3.3 存疑的ADE信号

由于古塞奇尤单抗的主要治疗对象为银屑病患者，故本研究中出现的银屑病、银屑病关节炎、病情恶化、治疗中断、治疗产品效果下降、脓疱性银屑病等ADE信号应考虑为生物治疗的疗效衰减或疾病发展，并非该药真正的ADE。目前临床应用的生物制剂在治疗过程中均存在不同程度的疗效衰减现象[12]，故临床使用该药物时若出现上述情况应及时调整用药方案，如更换其他生物制剂、联合其他免疫抑制剂或增大药品剂量等。

### 3.4 信号较强的ADE

结合表3和表5可知，在报告数或信号强度排名前20位的PT中出现了肝酶升高、胆囊腺癌、增生性胆囊病、非酒精性脂肪肝等，说明古塞奇尤单抗可能存在严重的肝胆毒性，但其作用机制目前尚不清楚。此外，感染及侵染类疾病占比较大，其主要ADE信号体现在全身各处的细菌、病毒、真菌感染上，其中下呼吸道感染最为多见，提示当有肺部基础疾病的患者在使用该药时应谨慎评估并做好用药监护，密切观察是否出现咳嗽、咳痰、呼吸困难等呼吸道症状，结合辅助检查判断患者是否出现感染性病变。本研究还发现眼眶肿瘤、疱疹样脓疱病、胆囊腺癌、汗腺疾病、血尿酸降低、眼睑回缩等ADE信号，其报告数不多但风险信号强度较高，说明其与古塞奇尤单抗的相关性较强，临床用药时应多加注意。

### 3.5 严重的ADE信号

通过表5可知，古塞奇尤单抗严重的ADE信号主要表现在肿瘤、严重感染、严重皮损、肝胆毒性等方面。由于生物制剂有导致肿瘤进展的可能，因此有肿瘤基础疾病及肿瘤家族史等肿瘤高危因素的患者应在充分权衡利弊后谨慎使用该药；对恶性肿瘤已行根治手术5年以上且目前明确无复发和转移的患者，在全面评估病情后可谨慎使用生物制剂[13]。此外，本研究还发现有如急性胰腺炎、食管静脉曲张、缺血性结肠炎、憩室穿孔、免疫系统紊乱、代谢紊乱、混合性过敏、类速发严重过敏反应、气管软化、间质性肺疾病等严重ADE信号，其报告例数虽然较少，但一旦发生，可能会导致患者住院时间延长甚或危及生命。因此在使用该药过程中应密切关注是否出现上述严重ADE，一旦出现应立即停药，并积极应对处理。

### 3.6 本研究的局限性

即使有如此大的样本量，本研究仍然有局限的地方。首先，美国FAERS属于自发呈报系统，不同国家、不同人群对ADE事件的重视程度和认知能力存在差异，必然会出现漏报、错报等情况；其次，尽管同时使用ROR法和BCPNN法，假阳性信号也不能完全排除；另外，若使用比PT更高级别的术语，可能导致不同统计结果的出现[14]。这些均会使本研究结果存在一定偏差，后期需要结合临床实际情况进行多方面综合评价。

## 4 结语

本研究利用ROR法和BCPNN法对美国FAERS数据库进行挖掘分析，发现古塞奇尤单抗的主要ADE信号体现在感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病上，这与其说明书记载基本一致。但本研究还发现了诸如眼眶肿瘤、胆囊腺癌、汗腺疾病、血尿酸降低、眼睑回缩、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、非酒精性脂肪肝、增生性胆囊病、气管软化、内耳疾病等新的ADE信号；同时，还观察到一些较为严重的ADE信号，如全身各部位的严重感染、肝胆疾病、肿瘤疾病等。本研究结果可为古塞奇尤单抗的临床安全使用提供一定保障。

## 参考文献

[1] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南：2018完整版[J]. 中华皮肤科杂志，2019，52(10)：667-710.

[2] MICHALEK I M，LORING B，JOHN S M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol，2017，31(2)：205-212.

（下转第2774页）