FAERS中免疫检查点抑制剂相关严重皮肤不良反应数据挖掘Δ

龙　霞[1*]，黄孟文[2]，蒲诗云[1]，王利辰[3]，唐梦蛟[4]，周后凤[1#]（1.成都市第五人民医院药剂科，成都　611130；2.成都中医药大学药学院，成都　611137；3.川北医学院药学院，四川 南充　637100；4.西南医科大学药学院，四川 泸州　646099）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）22-2760-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.13

摘　要　目的　挖掘并分析5种常用免疫检查点抑制剂（ICIs）相关严重皮肤不良反应信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　从美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中收集伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗自美国上市至2022年第4季度相关严重皮肤不良反应的药物不良事件（ADEs）报告，采用报告比值比（ROR）法和贝叶斯置信区间递进神经网络（BCPNN）法对信号进行挖掘与分析。**结果**　共收集到严重皮肤不良反应报告5 726份，其中纳武利尤单抗3 037份、帕博利珠单抗1 465份、度伐利尤单抗130份、阿替利珠单抗429份、伊匹木单抗665份。5种ICIs均生成了阳性信号，其关联度由强到弱依次是帕博利珠单抗＞阿替利珠单抗＞纳武利尤单抗＞伊匹木单抗＞度伐利尤单抗。5种ICIs均有报告史-约综合征和中毒性表皮坏死松解症发生，关联度均以帕博利珠单抗最强。**结论**　5种ICIs均有导致严重皮肤不良反应发生的风险，临床在使用时应密切关注，尤其在使用帕博利珠单抗时应特别谨慎；同时，应尽量避免ICIs之间的联用。

关键词　免疫检查点抑制剂；严重皮肤不良反应；药物不良事件；信号检测

Data mining of severe cutaneous adverse reactions related to immune checkpoint inhibitors in the FAERS

LONG Xia[1], HUANG Mengwen[2], PU Shiyun[1], WANG Lichen[3], TANG Mengjiao[4], ZHOU Houfeng[1]（1. Dept. of Pharmacy, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637100, China; 4. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646099, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine and analyze severe cutaneous adverse reaction signals of 5 commonly used immune checkpoint inhibitors (ICIs), and to provide reference for clinically safe use of drugs. **METHODS** Based on the FDA adverse events reporting system (FAERS) database, adverse drug events (ADEs) reports about severe cutaneous adverse reactions related to ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab and durvalumab were collected from listing in the United States to the fourth quarter of 2022. The ADE signals were mined and analyzed with reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN). **RESULTS** A total of 5 726 reports of severe cutaneous adverse reactions were collected, including 3 037 reports for nivolumab, 1 465 reports for pembrolizumab, 130 reports for durvalumab, 429 reports for atezolizumab and 665 reports for ipilimumab. All 5 kinds of ICIs caused positive signals, the correlation degree of which was as follows: pembrolizumab＞atezolizumab＞nivolumab＞ipilimumab＞durvalumab. Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported for all 5 ICIs, and the association was the strongest with pembrolizumab. **CONCLUSIONS** All 5 kinds of ICIs are associated with the risk of severe skin adverse reactions, and close attention should be paid to their clinical use, especially being cautious when using pembrolizumab. The combination of ICIs should be avoided as much as possible.

KEYWORDS　immune checkpoint inhibitors; severe cutaneous adverse reactions; adverse drug reactions; signal detection

肿瘤免疫治疗为近年来肿瘤治疗的突破性进展之一，其中最常应用的药物是免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）[1]。ICIs可通过阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）、程序性死亡受体1（pro-

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82003828）；成都市卫生健康委员会医学科研课题（No.2021006）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：临床药学、药物警戒。电话：028-82726075。E-mail：scdxhxyylx@163.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。电话：028-82726075。E-mail：510823751@qq.com

grammed death-1，PD-1）或程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）等相关信号通路来解除免疫抑制状态，恢复机体免疫监控功能，重建T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤能力[2]。目前，美国FDA批准上市了多种ICIs，包括CTLA-4抑制剂（伊匹木单抗和替西木单抗）、PD-1抑制剂（纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和西米普利单抗等）和PD-L1抑制剂（阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗）等。其中，伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗已在我国上市[1,3]。患者在应用ICIs时，常会出现免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs），以皮肤系统较为常见，且最早出现[4—5]。皮肤irAEs表现形式多样，较为常见的是斑丘疹、瘙痒症及白癜风[6—7]。皮肤irAEs的严重程度通常是轻至中度，但也有部分皮肤irAEs较为严重，如史-约综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS）/中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）等[8—10]。SJS/TEN会伴发一系列系统症状，包括多器官功能衰竭综合征等，具有较高的死亡率，其中SJS为4.8%，TEN为14.8%，SJS/TEN为19.4%[11]。医护人员需要早期识别并正确处置这些严重皮肤不良反应，这对改善肿瘤患者预后和防范药物不良反应风险具有重要的意义。为此，本研究基于美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse events reporting system，FAERS），对在国内外均已上市的5种ICIs（伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗）致严重皮肤不良反应进行信号挖掘与分析，以期为ICIs的安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理方法

从FAERS数据库中收集伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗自美国上市至2022年第4季度的药物不良事件（adverse drug events，ADEs）报告进行分析。利用Microsoft Office Access 2017对相关信息进行提取；采用国际医学用语词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）25.0版中ADEs术语集的首选术语（preferred terms，PT）对ADEs进行编码；根据MedDRA 25.0版中的“标准MedDRA分析查询（standardized MedDRA queries，SMQ）”，将术语集定义为严重皮肤不良反应（代码20000020）的相关72个PT作为研究对象。

去除重复报告，得到总的相关ADEs报告。通过PubMed数据库以主题词和自由词相结合的方式进行查询，以5种药品的名称为检索词，并限定药品角色为“首要怀疑药品”，即得首要怀疑药品为上述5种药品的严重皮肤不良反应报告。

1.2 信号检测方法

为尽可能减少使用单一算法带来的结果偏倚，本研究采用频数法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和贝叶斯法中的贝叶斯置信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法进行信号挖掘。ROR法是一种常用的药物不良反应信号挖掘方法，其阳性信号生成条件为报告数≥3且95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1。ROR及其95%CI下限的数值越大，说明信号强度（关联度）越强[12]。而BCPNN法的信号检测指标为信息成分（information component，IC）值，其阳性信号生成条件为IC下限（即IC－2SD，SD为标准差）＞0。其中，IC是BCPNN法的一种统计度量，是一种强有力的信号检测指标，具有避免假阳性的能力，特别是在报告数较少的情况下[13]。本研究将两种方法同时检出的阳性信号判定为可疑信号，提示该药物与目标ADE报告的关联具有统计学意义。采用Microsoft Office Excel 2017对数据进行处理，各方法计算公式参考文献[14]。

2 结果

2.1 严重皮肤不良反应报告的基本情况

本研究共在FAERS数据库收集到5 726份严重皮肤不良反应报告，其中纳武利尤单抗3 037份、帕博利珠单抗1 465份、度伐利尤单抗130份、阿替利珠单抗429份、伊匹木单抗665份。结果见表1。

2.2 信号检测情况

5种ICIs均生成了阳性信号，其关联度由强到弱依次是帕博利珠单抗＞阿替利珠单抗＞纳武利尤单抗＞伊匹木单抗＞度伐利尤单抗，具体见表1和图1。

纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗、阿替利珠单抗、伊匹木单抗在严重皮肤不良反应方面分别形成的信号数为15、13、4、7、9个，具体见表2。

表1 5种ICIs信号检测结果

药品	检索词	上市时间	总ADEs报告/份	严重皮肤不良反应报告/份	ROR（95%CI）	IC（IC+2SD，IC－2SD）	是否生成信号
纳武利尤单抗	nivolumab，Opdivo	2015年第1季度	236 877	3 037	1.98（1.91，2.05）	0.97（0.85，1.09）	是
帕博利珠单抗	pembrolizumab，Keytruda	2014年第4季度	98 579	1 465	2.29（2.17，2.41）	1.18（1.00，1.35）	是
伊匹木单抗	ipilimumab，Yervoy	2011年第2季度	57 603	665	1.89（1.75，2.05）	0.91（0.65，1.17）	是
阿替利珠单抗	atezolizumab，Tecentrio	2016年第2季度	31 846	429	2.11（1.92，2.32）	1.07（0.74，1.39）	是
度伐利尤单抗	durvalumab，Imfinzi，medi4736	2017年第2季度	14 423	130	1.53（1.29，1.82）	0.61（0.02，1.20）	是

IC+2SD：IC上限。

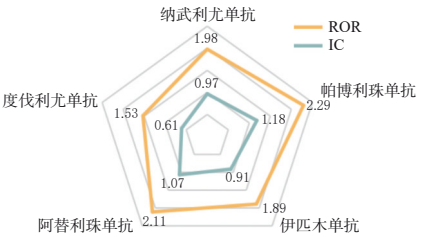


图1　5种ICIs相关严重皮肤不良反应信号检测雷达图

2.3　SJS和TEN信号相关情况

2.3.1　SJS的ADEs信号情况

纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹木单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗致SJS的报告分别为216、147、55、43、14份，均形成了阳性信号。SJS患者的基本特征见表3，其结局见图2，其中导致患者死亡比例最高的是帕博利珠单抗（35.37%，52/147）。

2.3.2　TEN的ADEs信号情况

纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹木单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗致TEN的报告分别为97、112、47、18、7份，其中，阿替利珠单抗、度伐利尤单抗未形成阳性信号。TEN患者的基本特征见表4，其结局见图3，其中死亡比例最高的为帕博利珠单抗（66.96%。75/112）。

3　讨论

3.1　ICIs的作用机制

肿瘤细胞通过招募免疫抑制性细胞、下调肿瘤抗原表达、诱导T细胞凋亡或功能耗竭，并产生诱导抑制性免疫检查点表达的免疫抑制分子，从而形成高度免疫抑制的肿瘤微环境，以逃避免疫监视[15—16]。在肿瘤微环境中，免疫检查点如CTLA-4、PD-1及其配体PD-L1显著过表达[17]，从而可抑制T细胞的激活，导致“免疫耗竭”。因此，这些免疫检查点是重要的免疫治疗靶点，阻断这些免疫检查点可以“解除”这种免疫抑制，并重新激活能够摧毁肿瘤细胞的细胞毒性T细胞[18—19]。基于该机制，ICIs类药物应运而生。

3.2　ICIs与irAEs

ICIs用于多种恶性肿瘤的疗效显著，使免疫治疗成为除手术、放化疗和靶向治疗外极具潜力的肿瘤新疗法[16]。ICIs类药物显著提高了黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌等多种晚期恶性肿瘤患者的生存率[20]，但其潜在的irAEs风险不容小觑。研究指出，在接受ICIs治疗的患者中，有70%～90%的患者会发生irAEs，其中严重irAEs的发生率为10%～15%[21]，这些反应可导致1.3%的患者死亡[22]。

3.3　ICIs致严重皮肤不良反应的风险

本研究着重对5种ICIs导致严重皮肤不良反应的ADEs报告进行了分析，结果显示，5种ICIs均可在严重皮肤不良反应方面生成阳性信号，信号与药物的关联度从强到弱依次为帕博利珠单抗＞阿替利珠单抗＞纳武利尤单抗＞伊匹木单抗＞度伐利尤单抗。有学者收集并逐篇查阅公开发表的关于ICIs致严重皮肤不良反应的20项随机对照试验，结果发现，帕博利珠单抗共导致84例严重皮肤不良反应，其发生率高于伊匹木单抗[23]；结合本研究可以看出，帕博利珠单抗致严重皮肤不良反应的发生率大于其余4种ICIs，关联度最强。

表2　5种ICIs在严重皮肤不良反应方面的PTs信号检测结果

PT	药品	报告数/份	ROR(95%CI)	IC(IC+2SD，IC−2SD)
SJS(代码10042033)	纳武利尤单抗	216	3.80(3.32,4.35)	1.90(1.45,2.35)
	帕博利珠单抗	147	6.22(5.28,7.32)	2.62(2.07,3.16)
	伊匹木单抗	55	3.38(2.60,4.41)	1.75(0.87,2.64)
	阿替利珠单抗	43	5.81(4.30,7.84)	2.53(1.53,3.53)
	度伐利尤单抗	14	4.23(2.51,7.15)	2.08(0.36,3.80)
类天疱疮(代码10034277)	纳武利尤单抗	648	22.64(20.86,24.58)	4.32(4.06,4.59)
	帕博利珠单抗	151	12.78(10.87,15.03)	3.63(3.09,4.17)
	伊匹木单抗	45	7.17(5.35,9.62)	2.83(1.85,3.81)
	度伐利尤单抗	23	12.49(8.29,18.82)	3.63(2.27,4.99)
	阿替利珠单抗	20	4.90(3.16,7.61)	2.29(0.84,3.74)
皮肤毒性(代码10059516)	纳武利尤单抗	93	5.04(4.10,6.20)	2.30(1.61,2.99)
	帕博利珠单抗	60	7.79(6.03,10.06)	2.94(2.09,3.79)
	伊匹木单抗	25	5.62(3.79,8.32)	2.48(1.18,3.78)
	阿替利珠单抗	18	6.93(4.36,11.02)	2.78(1.26,4.31)
	度伐利尤单抗	7	5.89(2.81,12.37)	2.55(0.20,4.90)
多形性红斑(代码10015218)	纳武利尤单抗	168	5.71(4.89,6.65)	2.47(1.96,2.98)
	伊匹木单抗	104	13.29(10.95,16.14)	3.71(3.06,4.36)
	帕博利珠单抗	93	7.58(6.17,9.31)	2.90(2.21,3.58)
	阿替利珠单抗	70	17.74(14.01,22.47)	4.12(3.33,4.91)
药疹(代码10013687)	纳武利尤单抗	223	3.83(3.35,4.37)	1.91(1.47,2.36)
	帕博利珠单抗	135	5.57(4.70,6.61)	2.46(1.89,3.03)
	伊匹木单抗	120	7.82(6.53,9.36)	2.95(2.35,3.56)
	阿替利珠单抗	30	3.76(2.63,5.39)	1.91(0.71,3.10)
TEN(代码10044223)	帕博利珠单抗	112	5.79(4.80,6.97)	2.51(1.89,3.14)
	纳武利尤单抗	97	2.08(1.71,2.55)	1.05(0.38,1.72)
	伊匹木单抗	47	3.91(2.94,5.21)	1.96(1.00,2.92)
自身免疫性水疱性疾病(代码10083961)	纳武利尤单抗	7	65.80(27.48,157.54)	5.57(3.23,7.92)
	伊匹木单抗	4	195.36(66.12,577.28)	7.32(4.35,10.29)
	帕博利珠单抗	3	69.07(20.35,234.5)	5.89(2.57,9.21)
大疱性皮炎(代码10012441)	纳武利尤单抗	63	2.76(2.15,3.54)	1.45(0.62,2.28)
	阿替利珠单抗	15	4.93(2.97,8.20)	2.30(0.64,3.96)
	度伐利尤单抗	7	5.14(2.45,10.78)	2.36(0.01,4.71)
口腔黏膜炎(代码10042128)	纳武利尤单抗	518	2.06(1.89,2.24)	1.03(0.74,1.32)
	帕博利珠单抗	329	3.16(2.83,3.52)	1.65(1.28,2.02)
	阿替利珠单抗	124	3.65(3.06,4.36)	1.86(1.27,2.46)
中毒性皮疹(代码10057970)	纳武利尤单抗	93	2.90(2.37,3.56)	1.52(0.84,2.21)
	伊匹木单抗	24	2.92(1.96,4.36)	1.54(0.21,2.87)
表皮松解(代码10053177)	纳武利尤单抗	8	5.74(2.84,11.60)	2.48(0.27,4.70)
	帕博利珠单抗	6	10.36(4.61,23.29)	3.34(0.83,5.85)
眼黏膜皮肤综合征(代码10030081)	纳武利尤单抗	11	12.33(6.68,22.73)	3.53(1.61,5.45)
	帕博利珠单抗	8	20.85(10.25,42.42)	4.31(2.00,6.53)
全身剥脱性皮炎(代码10012456)	伊匹木单抗	12	4.28(2.43,7.54)	2.09(0.25,3.93)
大疱性表皮松解(代码10014989)	帕博利珠单抗	5	14.10(5.78,34.37)	3.77(1.06,6.48)
获得性大疱性表皮松解症(代码10056508)	纳武利尤单抗	4	9.81(3.58,26.88)	3.22(0.25,6.19)
角膜脱落(代码10064489)	帕博利珠单抗	3	31.08(9.62,100.48)	4.86(1.54,8.18)
结膜炎(代码10010741)	纳武利尤单抗	126	1.80(1.51,2.14)	0.84(0.25,1.43)
黏膜类天疱疮(代码10087064)	纳武利尤单抗	3	25.38(7.54,85.41)	4.47(1.15,7.79)
皮肤糜烂(代码10040840)	帕博利珠单抗	23	4.52(3.00,6.81)	2.16(0.81,3.52)

表3　5种ICIs致SJS患者的基本特征

项目	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	度伐利尤单抗	阿替利珠单抗	伊匹木单抗
SJS报告数	216	147	14	43	55
性别/例(%)					
男性	124(57.41)	91(61.90)	10(71.43)	22(51.16)	21(38.18)
女性	70(32.41)	52(35.37)	1(7.14)	20(46.51)	17(30.91)
不详	22(10.19)	4(2.72)	3(21.43)	1(2.33)	17(30.91)
年龄/例(%)					
<65岁	77(35.65)	54(36.73)	2(14.29)	14(32.56)	19(34.55)
≥65岁	98(45.37)	64(43.54)	8(57.14)	26(60.47)	17(30.90)
不详	41(18.98)	29(19.73)	4(28.57)	3(6.98)	19(34.55)
上报来源/份(%)					
医生	112(51.85)	48(32.65)	11(78.57)	36(83.72)	42(76.36)
药师	40(18.52)	22(14.97)	1(7.14)	7(16.28)	3(5.45)
其他医疗人员	44(20.37)	9(6.12)	0(0)	0(0)	4(7.27)
消费者或非医疗人员	18(8.33)	67(45.58)	1(7.14)	0(0)	6(10.91)
不详	2(0.93)	1(0.68)	1(7.14)	0(0)	0(0)
上报国家或地区/份(%)					
亚洲	121(56.02)	81(55.10)	8(57.14)	37(86.05)	44(80.00)
北美洲	54(25.00)	44(29.93)	5(35.71)	5(11.63)	7(12.73)
欧洲	38(17.59)	19(12.93)	1(7.14)	1(2.33)	4(7.27)
大洋洲	3(1.39)	2(1.36)	0(0)	0(0)	0(0)
南美洲	0(0)	1(0.68)	0(0)	0(0)	0(0)

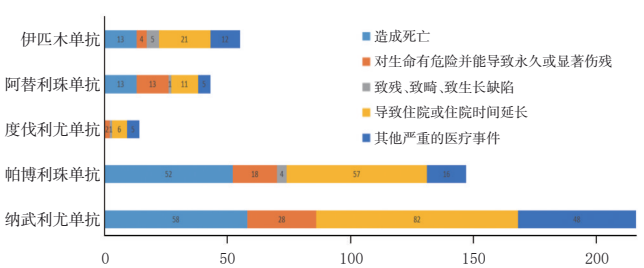


图2　5种ICIs致SJS患者的结局

表4　5种ICIs致TEN患者的基本特征

项目	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	度伐利尤单抗	阿替利珠单抗	伊匹木单抗
TEN报告数	97	112	7	18	47
性别/例(%)					
男性	54(55.67)	57(50.89)	4(57.14)	6(33.33)	27(57.45)
女性	32(32.99)	49(43.75)	1(14.29)	8(44.44)	13(27.66)
不详	11(11.34)	6(5.36)	2(28.57)	4(22.22)	7(14.89)
年龄/例(%)					
<65岁	40(41.24)	46(41.07)	1(14.29)	5(27.78)	14(29.79)
≥65岁	41(42.27)	53(47.32)	4(57.14)	11(61.11)	27(57.45)
不详	16(16.49)	13(11.61)	2(28.57)	2(11.11)	6(12.77)
上报来源/份(%)					
医生	40(41.24)	49(43.75)	5(71.43)	12(66.67)	34(72.34)
药师	29(29.90)	21(18.75)	2(28.57)	6(33.33)	7(14.89)
其他医疗人员	19(19.59)	11(9.82)	0(0)	0(0)	2(4.26)
消费者或非医疗人员	8(8.25)	30(26.79)	0(0)	0(0)	4(8.51)
不详	1(1.03)	1(0.89)	0(0)	0(0)	0(0)
上报国家或地区/份(%)					
亚洲	39(40.21)	45(40.18)	5(71.43)	5(27.78)	35(74.47)
欧洲	35(36.08)	37(33.04)	1(14.29)	6(33.33)	4(8.51)
北美洲	21(21.65)	28(25.00)	1(14.29)	6(33.33)	6(12.77)
大洋洲	1(1.03)	2(1.79)	0(0)	0(0)	1(2.13)
非洲	0(0)	0(0)	0(0)	1(5.56)	1(2.13)
南美洲	1(1.03)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

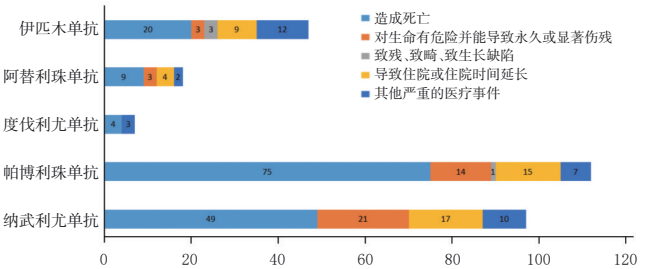


图3　5种ICIs致TEN患者的结局

3.4　ICIs致SJS/TEN的风险

SJS/TEN是以皮肤-黏膜损害为主的系统性危重症，临床病死率较高，以水疱及泛发性表皮松解为特征，可累及多个系统。目前学界普遍认为，SJS/TEN代表了一组疾病谱，SJS为轻型（表皮松解面积<10%体表总面积），TEN为重型（表皮松解面积>30%体表总面积），介于两者之间为重叠型SJS-TEN（表皮松解面积占10%～30%体表总面积）[11]。

本研究中，5种ICIs均可导致SJS和TEN的发生。分析SJS相关报告可知，5种ICIs均可形成阳性信号，且关联度强弱依次为帕博利珠单抗>阿替利珠单抗>度伐利尤单抗>纳武利尤单抗>伊匹木单抗。分析TEN相关报告可知，阿替利珠单抗和度伐利尤单抗均未形成阳性信号，其余3种ICIs的关联度强弱依次为帕博利珠单抗>伊匹木单抗>纳武利尤单抗。从上述结果可以看出，帕博利珠单抗与SJS、TEN均有关联，且关联度在5种ICIs中是最强的。PD-L1抑制剂阿替利珠单抗和度伐利尤单抗与SJS的关联度仅次于帕博利珠单抗，但其致TEN并非阳性信号，说明PD-L1抑制剂导致SJS的可能性大，与TEN关联度不高。有研究表明，分别有90%和70%接受CTLA-4抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者会出现irAEs，几乎所有接受多种方案联合治疗的患者均会出现irAEs[24]。在使用ICIs过程中，如果确需联用多种ICIs，可考虑将PD-L1抑制剂与CTLA-4抑制剂联用，尽量避免帕博利珠单抗与其他ICIs联用。

通过分析发生SJS和TEN的患者基本特征可知：(1)患者普遍以65岁及以上居多，除使用阿替利珠单抗者外，其余均是男性发生率更高；(2)亚洲国家上报的病例数普遍居首位；(3)因SJS死亡的患者比例从大到小依次为帕博利珠单抗（35.37%）>阿替利珠单抗（30.23%）>纳武利尤单抗（26.85%）>伊匹木单抗（23.64%）>度伐利尤单抗（0），因TEN死亡的患者比例从大到小依次为帕博利珠单抗（66.96%）>度伐利尤单抗（57.14%）>纳武利尤单抗（50.52%）>阿替利珠单抗（50.00%）>伊匹木单抗（42.55%），均大于文献报告[11]。从上述结果可以看出，≥65岁的男性患者在使用ICIs时，其SJS/TEN的发生风险更高，临床医生应提高警惕，

重视严重皮肤不良反应的发生。本研究收集到的ADEs报告以亚洲病例居多，故上述结果对国内临床用药的参考价值较大。

3.5 ICIs在严重皮肤不良反应报告中的独特信号

5种ICIs以PTs进行信号检测，结果显示，帕博利珠单抗在大疱性皮肤松解、角膜脱落和皮肤糜烂中单独形成信号，纳武利尤单抗在获得性大疱性表皮松解症、结膜炎和黏膜类天疱疮中单独形成信号，伊匹木单抗在全身剥脱性皮炎中单独形成信号（表2）。SJS和TEN可导致严重的眼科后遗症。有研究表明，SJS/TEN患处体表面积剥离度≥10%、患者年龄≥60岁、血清生物标志物S100钙结合蛋白A8/A9复合物和颗粒溶素水平升高等因素均与急性严重眼部并发症相关[25]。当具有上述高危因素的患者使用帕博利珠单抗时，临床医生应特别警惕并及时干预，最大限度降低视力丧失等慢性眼部后遗症的发生风险。

综上，5种ICIs均可在严重皮肤不良反应方面生成阳性信号，信号与药物的关联度从强到弱依次为帕博利珠单抗＞阿替利珠单抗＞纳武利尤单抗＞伊匹木单抗＞度伐利尤单抗，且帕博利珠单抗致严重皮肤不良反应的发生率高于其余4种ICIs，关联度最强。建议临床在使用ICIs时，无论是何种药品，都应考虑相关严重皮肤不良反应的可能性。帕博利珠单抗与SJS和TEN的关联度均最高，且发生SJS/TEN后导致患者死亡的风险也最高，因此患者（尤其是≥65岁的男性患者）在使用帕博利珠单抗时要尤为警惕，同时应尽量避免ICIs之间的联用。

参考文献

[1] 郭雪美，周佳鑫，张文. 免疫检查点抑制剂相关风湿性不良反应的诊疗进展[J]. 临床内科杂志，2023，40(2)：82-85.
GUO X M，ZHOU J X，ZHANG W. Progress in diagnosis and treatment of rheumatic adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Clin Intern Med，2023，40(2)：82-85.

[2] 金相红，张炎，庄俊玲. 免疫检查点抑制剂相关血液学毒性的诊治进展[J]. 临床内科杂志，2023，40(2)：73-78.
JIN X H，ZHANG Y，ZHUANG J L. Progress in diagnosis and treatment of hematologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Clin Intern Med，2023，40(2)：73-78.

[3] 吴汀溪，张杨，石延枫，等. 基于美国FAERS数据库对免疫检查点抑制剂相关神经毒性的分析研究[J]. 中国药物应用与监测，2023，20(1)：50-54.
WU T X，ZHANG Y，SHI Y F，et al. Analysis of neurological toxicities associated with immune checkpoint inhibitor based on the FDA adverse event reporting system [J]. Chin J Drug Appl Monit，2023，20(1)：50-54.

[4] TANG S Q，TANG L L，MAO Y P，et al. The pattern of time to onset and resolution of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer：a pooled analysis of 23 clinical trials and 8 436 patients [J]. Cancer Res Treat，2021，53(2)：339-354.

[5] THOMPSON J A，SCHNEIDER B J，BRAHMER J，et al. Management of immunotherapy-related toxicities，version 1.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw，2019，17(3)：255-289.

[6] 李厚荣，邹振亚. 免疫检查点抑制剂致皮肤不良反应及其管理的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志，2023，52(3)：187-189.
LI H R，ZOU Z Y. Research progress and management strategies about skin adverse reactions of immune checkpoint inhibitors[J]. J Clin Dermatol，2023，52(3)：187-189.

[7] 邹美熔，汪盛. 免疫检查点抑制剂所致皮肤免疫相关不良反应的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志，2022，55(11)：1026-1030.
ZOU M R，WANG S. Cutaneous immune-related adverse reactions induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Chin J Dermatol，2022，55(11)：1026-1030.

[8] 范秀丛，白荣，李语玲，等. 帕博利珠单抗致致死性Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(12)：1281-1282.
FAN X C，BAI R，LI Y L，et al. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by pembrolizumab：one case report[J]. Chin J Hosp Pharm，2021，41(12)：1281-1282.

[9] 苏逸，王青青，王萌冉，等. 免疫检查点抑制剂相关中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 中国临床实用医学，2022，13(2)：77-78.
SU Y，WANG Q Q，WANG M R，et al. A case of toxic epidermal necrolysis associated with immune checkpoint inhibitor[J]. China Clin Pract Med，2022，13(2)：77-78.

[10] 谢一航，沈云，施辛，等. 纳武利尤单抗诱导的中毒性表皮坏死松解症1例[J]. 中华皮肤科杂志，2022，55(12)：1103-1105.
XIE Y H，SHEN Y，SHI X，et al. A case of toxic epidermal necrolysis induced by nivolumab[J]. Chin J Dermatol，2022，55(12)：1103-1105.

[11] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识[J]. 中华皮肤科杂志，2021，54(5)：376-381.
Adverse Drug Reaction Research Center of Chinese Society of Dermatology. Expert consensus on the diagnosis

and treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. Chin J Dermatol,2021,54(5):376-381.

[12] 赛尔比亚·玉努斯阿吉,熊代琴,吴斌,等. 基于FAERS的糖皮质激素类药物相关骨质疏松及骨坏死类事件数据挖掘研究[J]. 医药导报,2023,42(4):591-596.
SARBIYA·YUNUSAJI, XIONG D Q, WU B, et al. FAERS-based data mining study of glucocorticoid-drug related osteoporosis and osteonecrosis[J]. Her Med, 2023, 42(4):591-596.

[13] HUANG J, ZHAO Y B, CAO Y N, et al. Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors associated gastrointestinal obstruction, perforation, and ulceration: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS) [J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(4): 993-1003.

[14] 龙霞,干小红,曾晓欢. 瑞戈非尼的安全警戒信号检测与评价[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(15):1573-1577.
LONG X, GAN X H, ZENG X H. Signals detection and evaluation of adverse reaction induced by regorafenib[J]. Chin J Hosp Pharm,2019,39(15):1573-1577.

[15] PULEO J, POLYAK K. A Darwinian perspective on tumor immune evasion[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2022,1877(1):188671.

[16] 张文欣,郭弘洁,潘孝汇,等. 免疫检查点抑制剂的研究进展[J]. 药学进展,2022,46(12):910-921.
ZHANG W X, GUO H J, PAN X H, et al. Research progress of immune checkpoint inhibitors[J]. Prog Pharm Sci,2022,46(12):910-921.

[17] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. Nature, 2011, 480(7378): 480-489.

[18] INTHAGARD J, EDWARDS J, ROSEWEIR A K. Immunotherapy: enhancing the efficacy of this promising therapeutic in multiple cancers[J]. Clin Sci, 2019, 133(2): 181-193.

[19] 白黎,王珂. 免疫检查点抑制剂导致免疫相关不良反应的研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2023,39(2):229-236.
BAI L, WANG K. Research progress of immune-related adverse reactions caused by immune checkpoint inhibitors [J]. J Chang Univ Chin Med,2023,39(2):229-236.

[20] 张晶,秦晓涵,都乐,等. 免疫检查点抑制剂相关非心肌炎心脏毒性的诊疗进展[J]. 临床内科杂志,2023,40(2):79-82.
ZHANG J, QIN X H, DU L, et al. Progress in diagnosis and treatment of non-myocarditis cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Clin Intern Med,2023,40(2):79-82.

[21] ZHANG L L, REYNOLDS K L, LYON A R, et al. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: *JACC: CardioOncology* primer[J]. JACC CardioOncol, 2021, 3(1):35-47.

[22] WALIANY S, LEE D, WITTELES R M, et al. Immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity: understanding basic mechanisms and clinical characteristics and finding a cure [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol,2021,61:113-134.

[23] 李子航,王睿,马亮,等. 免疫检查点抑制剂致严重皮肤不良事件文献分析[J]. 中国药物应用与监测,2022,19(5):326-330,349.
LI Z H, WANG R, MA L, et al. Literature analysis of severe skin adverse event induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2022, 19(5): 326-330,349.

[24] 程海星,张道军,郝飞. 免疫检查点抑制剂相关的皮肤不良反应[J]. 中国皮肤性病学杂志,2023,37(6):727-731.
CHENG H X, ZHANG D J, HAO F. Skin adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Chin J Dermatovenereol,2023,37(6):727-731.

[25] PANPRUK R, PUANGSRICHARERN V, KLAEWSONGKRAM J, et al. Clinical parameters and biological markers associated with acute severe ocular complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Sci Rep,2021,11(1):20275.

(收稿日期:2023-04-27 修回日期:2023-09-08)
(编辑:孙 冰)