4种治疗炎症性肠病生物制剂的不良事件信号挖掘与评价Δ

刘德凤*，刘　蕊，钱　妍，杜青青#（重庆医科大学附属第二医院药学部，重庆　400010）

中图分类号　R969.3；S859.79+　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）12-1511-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.17

摘　要　目的　挖掘4种治疗炎症性肠病（IBD）生物制剂的药品不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统2004年第1季度至2022年第4季度上报的英夫利昔单抗、阿达木单抗、乌司奴单抗、维得利珠单抗的ADE数据，并采用报告比值比法（ROR）和比例报告比法（PRR）进行信号挖掘，对ADE的系统器官分类（SOC）进行分类统计。**结果与结论**　分别检索到上述4种生物制剂ADE报告65 173、247 894、37 596、6 134份，生成1 664、1 731、588、303个ADE信号，分别累及27、27、24、26个SOC。英夫利昔单抗以各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的ADE报告数最多，播散型结核信号强度较强；阿达木单抗以全身性疾病及给药部位各种反应的ADE报告数最多，注射部位丘疹信号强度较强；乌司奴单抗以各类损伤、中毒及操作并发症的ADE报告数最多，潜伏性结核信号强度稍强；维得利珠单抗以全身性疾病及给药部位各种反应的ADE报告数最多，治疗反应时间缩短的信号强度较强。临床用药时，除关注常见ADE外，对英夫利昔单抗应警惕滑膜炎、基底细胞癌，对阿达木单抗应警惕滑膜炎、疝气，对乌司奴单抗应警惕肝胆系统疾病，对维得利珠单抗应警惕便血、排便频率增加等药品说明书未提及的ADE；除乌司奴单抗外，对其他3种药物还需注意与妊娠相关的ADE。

关键词　炎症性肠病；生物制剂；英夫利昔单抗；阿达木单抗；乌司奴单抗；维得利珠单抗；不良事件

Signal mining and evaluation of adverse events of four biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease

LIU Defeng, LIU Rui, QIAN Yan, DU Qingqing (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for safe drug use in the clinic by mining the adverse drug event (ADE) signals of 4 kinds of biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **METHODS** ADE data of infliximab, adalimumab, ustekinumab and vedolizumab were collected from the FDA adverse event reporting system between the first quarter in 2004 and the fourth quarter in 2022, and were mined by using reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method. The system organ class (SOC) was used for the classification and statistics of drug ADE terminology. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 65 173, 247 894, 37 596 and 6 134 ADE reports were retrieved for the above 4 biologic agents, involving 1 664, 1 731, 588, 303 ADE signals and 27, 27, 24, 26 SOC, respectively. The largest number of ADE reported of infliximab were various musculoskeletal and connective tissue diseases, and the signal intensity of disseminated tuberculosis was stronger. The largest number of ADE reported of adalimumab were systemic disease and various reactions at the administration site, and the signal intensity of papular at the injection site was stronger. The largest number of ADE reported of ustekinumab were various injuries, poisoning and operation complications, and the signal intensity of latent tuberculosis was slightly stronger. The largest number of ADE reported of vedolizumab were systemic diseases and various reactions at the administration site, and the signal intensity of shorter treatment response time was stronger. When clinically administering the four drugs, it is crucial to pay close attention to common ADEs and other ADE not mentioned in the drug label. For infliximab, clinicians should exercise caution due to the potential risk of synovitis and basal cell carcinoma; when prescribing adalimumab, caution should be exercised due to ADEs related to synovitis and hernia; for ustekinumab, the ADE associated with hepatobiliary diseases should be vigilant; for vedolizumab, clinicians should be vigilant for blood in the stool, increasing frequency of defecation. Except for ustekinumab, the other 3 biological agents also require attention for ADE associated with pregnancy.

KEYWORDS　inflammatory bowel disease; biological agents; infliximab; adalimumab; ustekinumab; vedolizumab; adverse events

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组病因不明的慢性非特异性肠道炎症疾病，包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）和克罗恩病（Crohn's disease，CD），主要临床表现为反复发作的腹泻、腹痛、便血等，病程迁延不愈，易合并多种并发症，可增加结直肠

Δ **基金项目**　重庆市自然科学基金面上项目（No.cstc2021jcyj-msxmX0218）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：183065649@qq.com

通信作者　副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：Dorothydu@hospital.cqmu.edu.cn

癌等消化道肿瘤的发生风险[1]。近年来，IBD的发病率在全球范围内呈上升趋势，而我国的发病率位居亚洲前列[2]，这大大加重了患者的医疗负担。

药物是治疗IBD的主要方式，常用药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等。随着临床对药物疗效和安全性的不断认识，生物制剂在IBD治疗中的应用越来越广泛。2007年，我国首次批准了生物制剂抗肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）单抗[英夫利西单抗（infliximab，IFX）]用于治疗CD，后陆续又有3种生物制剂批准上市，包括同样以TNF-α为靶点的阿达木单抗（adalimumab，ADA）、以白细胞介素12（interleukin 12，IL-12）/ IL-23为靶点的乌司奴单抗（ustekinumab，UST）和以整合素α4β7为靶点的维得利珠单抗（vedolizumab，VDZ）。针对反复发作的中重度IBD患者，生物制剂已逐步从二线治疗进入一线治疗。但随着生物制剂的广泛应用，其药品不良事件（adverse drug events，ADE）报告也日益增多，现已发现如药物输注反应、迟发型变态反应、感染、肿瘤等多种ADE[3]，严重影响患者的治疗效果和生活质量。因此，早期发现ADE信号，对促进其临床安全用药就显得尤为重要。

美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）是目前应用于药品不良事件监测最具代表性的自发呈报数据库之一，可有助于研究者发现新的、潜在的ADE。本研究基于该数据库对我国上市的4种治疗IBD的生物制剂（IFX、ADA、UST、VDZ）的ADE信号进行挖掘，以期为该类药物的临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

利用OpenVigil 2.1在线工具（https://openvigil.sourceforge.net/），以“IFX”“ADA”“UST”“VDZ”为检索词，收集2004年第1季度至2022年第4季度FAERS数据库上报的以IFX、ADA、UST、VDZ为首要怀疑药物的ADE报告。收集资料内容包括患者性别、年龄、上报国家和日期、给药途径和剂量、ADE症状和结局等。

1.2 数据处理

利用《国际医学用语词典》（24.0版）中的首选术语（preferred term，PT）进行编码，对ADE的系统器官分类（system organ class，SOC）进行分类统计。使用Microsoft Excel 2019和Origin 2021软件进行数据处理。

1.3 信号挖掘

本研究采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）法进行信号挖掘，基于2×2比例失衡列联表计算ROR值及95%置信区间（confidence interval，CI）、PRR值及χ^2值[4-5]。同时满足以下标准时，表示产生1个ADE信号：（1）同一ADE报告数≥3；（2）PRR值>2；（3）ROR值的95%CI下限>1；（4）χ^2值>4。ROR值和PRR值越大，表示药物与ADE之间的关联程度越强[6]。

2 结果

2.1 4种生物制剂的ADE报告年度分布

本研究共收集到IFX的ADE报告65 173份，ADA报告247 894份，UST报告37 596份，VDZ报告6 134份。IFX的ADE报告数在2012年达到峰值，随后逐年下降；ADA的ADE报告数波动较大，2016年最多，随后在2019年再次出现高峰；UST的ADE报告数在2019年最多；VDZ的ADE报告数在2021年最多。结果见图1。

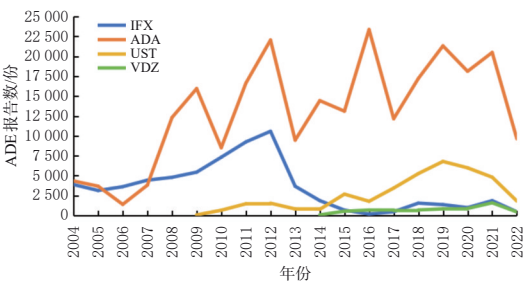


图1 4种生物制剂ADE报告数的年度分布图

2.2 4种生物制剂ADE报告的基本情况

4种生物制剂的ADE报告中，女性患者均多于男性，患者年龄均以41～60岁为主（VDZ以18～40岁为主）；上报国家主要为美国；严重ADE均以住院或住院时间延长为主。结果见表1。

表1 4种生物制剂ADE报告的基本情况

项目	IFX（n=65 173）		ADA（n=247 894）		UST（n=37 596）		VDZ（n=6 134）	
	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
性别								
男性	22 561	34.62	78 755	31.77	15 239	40.53	1 906	31.07
女性	33 827	51.90	153 481	61.91	18 347	48.80	2 517	41.03
未知	8 785	13.48	15 658	6.32	4 010	10.67	1 711	27.89
年龄								
<18岁	3 739	5.74	3 659	1.48	514	1.37	101	1.65
18～40岁	8 947	13.73	26 242	10.59	5 611	14.92	796	12.98
41～60岁	11 593	17.79	42 184	17.02	8 340	22.18	592	9.65
61～80岁	9 090	13.95	27 645	11.15	4 707	12.52	452	7.37
>80岁	753	1.16	2 183	0.88	304	0.81	64	1.04
未知	31 051	47.64	145 981	58.89	18 120	48.20	4 129	67.31
上报国家[a]								
美国	25 249	38.74	137 118	55.31	22 572	60.04	3 401	55.45
英国	3 053	4.68	10 123	4.08	3 735	9.93	618	10.07
加拿大	13 028	19.99	8 960	3.61	3 975	10.57	/	/
澳大利亚	724	1.11	1 543	0.62	1 084	2.88	552	9.00
日本	2 357	3.62	1 628	0.66	462	1.23	408	6.65
德国	1 482	2.27	3 938	1.59	746	1.98	235	3.83
严重ADE								
住院或住院时间延长	18 977	29.12	45 613	18.40	6 008	15.98	1 065	17.36
死亡	4 484	6.88	12 811	5.17	887	2.36	168	2.74
危及生命	2 089	3.21	2 059	0.83	558	1.48	51	0.83
残疾	502	0.77	1 828	0.74	159	0.42	21	0.34
先天异常/出生缺陷	215	0.33	447	0.18	34	0.09	35	0.57

a：4种药物上报的国家不同，表中仅列出上报数较多的国家；/：无数据。

2.3 4种生物制剂ADE信号累及的SOC

共挖掘到4 286个ADE信号，其中IFX 1 664个、ADA 1 731个、UST 588个、VDZ 303个，分别累及27、27、24、26个SOC。ADE信号数排名前3位的分别为感染及侵染类疾病（共859例，4种生物制剂各390、248、170、51例），良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）（共530例，各246、184、84、16例）和胃肠系统疾病（共380例，各105、165、41、69例）。结果见图2。

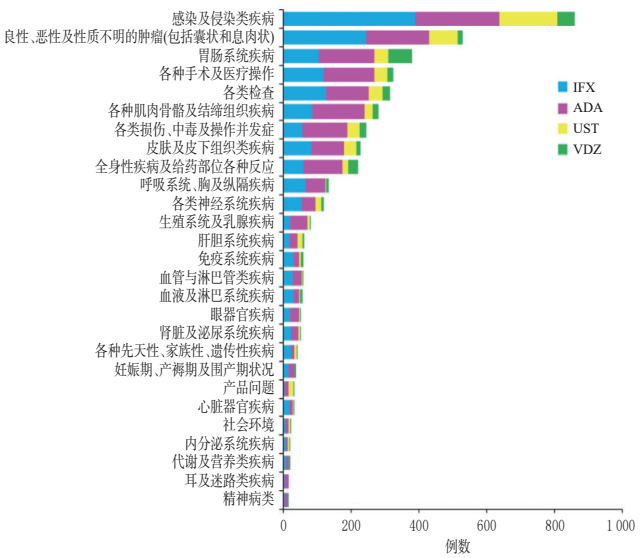


图2 4种生物制剂ADE信号累及的SOC

2.4 4种生物制剂报告频数排名前50位的ADE信号

排除产品问题、社会环境、各种手术及医疗操作等与药物无关的信号后，共检测到ADE信号3 905个，包括IFX 1 535个、ADA 1 561个、UST 527个、VDZ 282个。IFX以各种肌肉骨骼及结缔组织疾病ADE的上报数最多，信号强度较强的是播散型结核和类狼疮综合征，滑膜炎、肌肉骨骼强直、肾石症、基底细胞癌、早产及自发性流产为其新的ADE信号；ADA以全身性疾病及给药部位各种反应ADE（如注射部位疼痛、注射部位出血等）的上报数最多，信号强度较强的是注射部位丘疹，新发现的ADE信号有滑膜炎、疝气等；UST以各类损伤、中毒及操作并发症ADE（如超说明书使用等）的上报数最多，潜伏性结核信号强度稍强，肝胆系统疾病（如肝酶升高、肝功检查异常、肝硬化等）、滑膜炎、肾脏感染、肠梗阻等在其说明书中未见报告；VDZ以全身性疾病及给药部位各种反应ADE（如治疗反应时间缩短等）上报数最多，治疗反应时间缩短信号较强，且发现新的ADE信号较多，如便血、排便频率增加、自发流产、紧急排便感、肠梗阻、硬化性胆管炎、出血性腹泻、小管间质性肾炎、类狼疮综合征、肠狭窄、腹部脓肿及系统性红斑狼疮等。结果见表2。

3 讨论

3.1 4种生物制剂ADE报告的基本情况分析

本研究基于FAERS数据库挖掘到的4种治疗IBD生物制剂上报频数排名前50位的ADE信号与各自的药品说明书匹配度较高，这也从侧面证实了本研究所用挖掘方法的可靠性，提示本研究所得结果可为临床用药提供参考。本研究结果显示，4种生物制剂中以ADA的ADE报告数最多，可能与该药的用药方式为皮下注射，患者可自行注射，用药便利性高，以及市场销售占比较高有关；IFX的上市时间虽然较其他3种生物制剂早，但该药需要院内静脉输注，用药便利性较低，故其ADE报告数次于ADA；UST和VDZ的报告数有所缺失，除与其上市时间较短有关外，可能还与各自的适应证相关——VDZ批准的适应证是IBD，而UST除用于IBD外，还可用于银屑病，故UST的报告数较VDZ多，但VDZ在胃肠系统中新发现的ADE信号较多，需特别关注。性别方面，4种生物制剂的ADE报告中，女性患者均高于男性，这与我国的IBD流行病学统计资料不一致（UC中，男女性别的发病率差异不明显；CD中，男性发病率略高于女性）[7]。IBD发病率的性别差异可能与地理位置或其他环境因素有关，如丹麦女性CD和UC的发病率均显著高于男性[8]。这种性别差异也可能与女性雌激素、妊娠等因素引起疾病进展，从而导致ADE报告数增多有关[9]。一般来说，IBD好发于青壮年，其次在50岁左右[10]，本研究中，发生ADE的患者（除去年龄未知者）以41～60岁占比较大（VDZ以18～40岁为主），其原因可能与该年龄段患者发病率会形成第二个高峰及该年龄段合并有其他基础疾病有关。ADE的上报国家主要为美国，除国家药物审批和上市时间等方面的差异外，还可能与发病人种有关[11]。

3.2 4种生物制剂ADE报告频数排名前50的PT

本研究发现，4种生物制剂共同的ADE信号为注射部位反应、治疗效果下降或失败、与原发疾病有关的PT（如银屑病关节炎、银屑病等）、肌肉骨骼及结缔组织疾病、感染等，这些均与各自的药品说明书描述一致。IFX以播散型结核和类狼疮综合征的信号强度较强，虽然这2个ADE在药品说明书中有报告，但频次均为“偶见”，临床应引起重视；IFX报告数最多的是各种肌肉骨骼及结缔组织疾病相关的ADE，但滑膜炎和肌肉骨骼强直在药品说明书中未见报告，建议临床使用该药时，应定期评估患者的关节情况。基底细胞癌属于非黑色素瘤，在IFX的药品说明书中未见报告，建议临床在使用该药时，应充分评估基底细胞癌的发生风险，特别是接受过长期光照治疗的患者。此外，IFX输液相关反应的ADE报告

表2　4种生物制剂排名前50位的ADE信号

序号	IFX				ADA				UST				VDZ			
	PT	PRR	ROR的95%CI下限	报告数	PT	PRR	ROR的95%CI下限	报告数	PT	PRR	ROR的95%CI下限	报告数	PT	PRR	ROR的95%CI下限	报告数
1	输液相关反应	65.38	67.15	3 943	注射部位疼痛	6.50	6.82	18 854	超说明书使用	3.17	3.27	3 287	超说明书使用	2.40	2.28	471
2	关节痛	2.12	2.06	1 943	关节痛	3.17	3.21	11 538	产品漏用问题	8.94	8.94	1 899	关节痛	2.69	2.45	278
3	药物不耐受	4.93	4.72	1 166	给药剂量错误	5.51	5.59	11 130	产品使用问题	4.98	4.86	1 354	病情恶化	2.57	2.27	189
4	类狼疮综合征	80.55	76.32	1 132	类风湿关节炎	9.92	9.94	7 802	使用时间不当	6.91	6.64	1 016	妊娠	19.33	17.03	176
5	治疗失败	4.87	4.64	1 064	银屑病	6.46	6.47	7 697	下呼吸道感染	17.68	16.94	930	治疗失败	6.53	5.70	163
6	超敏反应	2.11	2.00	1 021	注射部位出血	8.60	8.56	6 511	感染性肺炎	2.03	1.92	883	腹痛	2.22	1.90	139
7	银屑病	3.12	2.96	1 005	注射部位红斑	4.04	4.00	5 699	感染	2.52	2.33	499	便血[a]	9.23	7.78	113
8	结核病	33.68	31.86	950	鼻咽炎	3.28	3.24	5 292	治疗反应减弱	4.31	3.96	448	治疗反应时间缩短	1 376.58	11 058.04	99
9	关节肿胀	3.39	3.20	857	使用错误	2.16	2.12	4 921	产品存储差错	4.60	4.21	421	治疗无反应者	9.16	7.59	98
10	感染	2.44	2.29	808	关节肿胀	5.03	4.95	4 858	治疗失败	2.98	2.72	395	结肠炎	10.49	8.63	91
11	红斑	2.05	1.92	790	感染	2.60	2.53	3 476	效果下降	2.88	2.62	366	排便频率增加[a]	18.70	15.34	89
12	带状疱疹	5.89	5.54	770	药物不耐受	3.64	3.54	3 432	蜂窝织炎	4.88	4.43	349	难辨梭状芽孢杆菌感染	21.17	17.14	80
13	胸部不适	3.18	2.99	768	注射部位反应	3.94	3.84	3 303	关节炎	3.17	2.87	346	药物水平降低	26.60	20.46	54
14	潮红	2.68	2.51	765	鼻窦炎	3.72	3.62	3 282	意外暴露于产品	2.65	2.39	345	治疗反应丧失	400.98	298.48	54
15	系统性红斑狼疮	13.48	12.65	744	注射部位瘙痒	4.52	4.40	3 210	妊娠过程中暴露[b]	2.94	2.63	283	自发流产[a]	2.90	2.16	43
16	皮肤癌	11.38	10.63	682	注射部位肿胀	3.58	3.48	2 946	治疗无反应者	4.42	3.92	250	直肠出血	3.51	2.61	43
17	关节炎	3.71	3.47	675	效果下降	3.41	3.31	2 867	肝酶升高[a]	2.36	2.08	226	产品存储差错	2.41	1.79	42
18	寒战	2.22	2.06	621	肌肉骨骼强直	3.30	3.19	2 729	基底细胞癌	11.02	9.66	216	效果下降	5.37	3.98	42
19	恶性肿瘤	2.61	2.43	618	关节炎	3.75	3.63	2 692	效果不全	2.53	2.21	206	妊娠过程中暴露	2.20	1.61	40
20	脓毒症	2.31	2.15	615	注射部位青肿	3.31	3.20	2 523	带状疱疹	2.37	2.06	189	输液相关反应	4.23	3.11	40
21	淋巴瘤	13.31	12.34	589	治疗失败	2.54	2.45	2 279	滑膜炎[a]	13.59	11.79	188	紧急排便感[a]	32.59	23.63	37
22	效果下降	2.56	2.36	544	银屑病关节炎	8.49	8.17	2 238	脓肿	8.50	7.36	180	肛门脓肿	40.72	29.36	36
23	心动过速	2.29	2.11	528	效果不全	3.65	3.52	2 213	产品存储差错	5.99	5.18	178	效果不全	2.34	1.69	36
24	滑膜炎[a]	24.81	22.80	525	意外暴露于产品	26.80	25.59	2 211	上呼吸道感染	2.89	2.49	175	肛瘘	35.48	25.48	35
25	妊娠过程中暴露	2.87	2.64	490	骨关节炎	6.66	6.39	1 988	鳞状细胞癌	11.98	10.30	169	瘘管	13.22	9.37	32
26	肌肉骨骼强直[a]	2.33	2.14	486	肠梗阻	6.77	6.49	1 961	肝功检查异常[a]	2.76	2.38	163	肠梗阻[a]	3.46	2.44	31
27	产品处方错误	6.06	5.57	483	活动度降低	2.96	2.84	1 920	难辨梭状芽孢杆菌感染	7.53	6.43	150	硬化性胆管炎[a]	62.21	43.31	30
28	银屑病关节炎	6.43	5.90	471	注射部位血肿	7.53	7.21	1 907	葡萄球菌感染	2.69	2.27	136	出血性腹泻[a]	12.23	8.51	29
29	瘘管	24.58	22.46	467	口咽疼痛	2.21	2.11	1 858	肾脏感染[a]	4.91	4.15	135	年龄不适宜	8.52	5.90	28
30	肾石症[a]	4.24	3.87	440	肿胀	2.01	1.92	1 806	憩室炎	3.48	2.93	131	部分应答者	16.92	11.69	28
31	肺结核	50.11	45.28	435	关节病	3.71	3.55	1 802	肠梗阻[a]	2.70	2.27	128	小管间质性肾炎[a]	4.47	3.09	28
32	给予了禁忌产品	9.31	8.50	431	注射部位刺激	11.65	11.12	1 785	恶性黑素瘤	5.12	4.31	127	艰难梭状芽孢杆菌性结肠炎	10.91	7.49	27
33	关节病	3.45	3.14	424	炎症	4.67	4.47	1 783	胆石症[a]	2.43	2.04	126	下呼吸道感染	2.57	1.77	27
34	治疗反应减弱	2.40	2.19	421	系统性红斑狼疮	7.74	7.38	1 631	皮肤癌	3.32	2.79	125	C反应蛋白升高	3.34	2.26	25
35	肝脏疾病	3.51	3.20	414	支气管炎	2.22	2.12	1 562	结核病	6.24	5.24	124	直肠炎	43.08	29.02	25
36	基底细胞癌[a]	12.93	11.77	411	带状疱疹	2.77	2.63	1 484	药物水平降低	11.53	9.65	122	脓肿	5.89	3.95	24
37	速发严重过敏反应	3.01	2.74	403	滑膜炎[a]	21.75	20.48	1 428	肝硬化[a]	4.43	3.72	122	产品制备错误	5.73	3.85	24
38	C反应蛋白升高	5.86	5.32	381	给予了禁忌产品	8.28	7.85	1 411	呼吸道感染	3.65	3.05	119	经母乳的暴露	23.59	15.66	23
39	肺恶性肿瘤	2.42	2.19	374	骨骼肌肉疼痛	2.38	2.26	1 397	牙脓肿	7.52	6.26	113	类狼疮综合征[a]	9.81	6.52	23
40	效果不全	2.33	2.11	360	注射部位荨麻疹	5.67	5.37	1 266	脓疱性银屑病	21.51	17.71	107	检出药物特异性抗体	19.27	12.68	22
41	早产[a]	3.30	2.98	352	注射部位皮疹	4.12	3.90	1 227	瘘管	7.90	6.49	100	胃肠炎症	16.52	10.88	22
42	播散型结核	91.95	81.01	349	瘙痒性皮疹	2.34	2.21	1 173	肝脂肪变性[a]	3.81	3.13	100	肠狭窄[a]	29.05	19.09	22
43	肺部疾病	2.77	2.50	338	上呼吸道感染	2.83	2.67	1 153	骨关节炎	2.03	1.67	99	溃疡	4.10	2.67	21
44	自发流产[a]	2.48	2.23	325	便血	2.51	2.37	1 106	皮肤病变	2.00	1.64	96	腹部脓肿[a]	19.69	12.69	20
45	胸腔积液	2.06	1.85	312	汗腺炎	86.83	78.25	1 097	排便频率增加	3.74	3.06	95	系统性红斑狼疮[a]	3.01	1.94	20
46	炎症	3.13	2.80	310	注射部位外渗	6.52	6.13	1 052	C反应蛋白异常	25.25	20.44	92	巨细胞病毒感染	4.32	2.72	18
47	便血	2.64	2.35	287	关节僵硬	4.44	4.17	1 040	肛门脓肿	20.17	16.33	91	药物诱导的肝损伤	2.36	1.49	18
48	恶性黑素瘤	7.02	6.26	286	疝气[a]	6.11	5.73	998	潜伏性结核	38.70	31.09	90	脊柱关节病	132.97	82.18	18
49	蜂窝织炎	2.33	2.07	281	愈合不良	3.71	3.49	988	C反应蛋白升高	2.22	1.80	88	结肠癌	3.41	2.12	17
50	葡萄球菌感染	3.22	2.87	272	注射部位丘疹	123.48	108.71	968	腱鞘炎	24.08	19.40	88	结核病	4.48	2.79	17

a：药品说明书中未报告；b：原数据归类为各类损伤、中毒及操作并发症SOC。

数较多，这与药品说明书及既往研究结果[12]一致，可能与该药结构中含有鼠源性蛋白结构有关[13]，也可能与抗IFX抗体能减少输液反应有关[14]，但使用免疫抑制剂是否会阻止抗IFX抗体的产生仍有争议[15]。建议使用该药出现轻中度输液反应时，应立即减慢或暂停输注，并立即吸氧，同时监测生命体征，必要时酌情予以抗组胺药或糖皮质激素等药物；对于出现严重输液反应者，应终生禁用IFX[16]。

ADA以全身性疾病及给药部位各种反应的ADE报告数最多，可能与该药中的辅料枸橼酸盐有关。此外，ADE报告还提示有类风湿关节炎、银屑病等信号，此类与原发疾病有关的PT，称为“反常银屑病”[17]，也有研究把药物引起与治疗作用相反的反应称为“矛盾反应”[18]。目前，这种“矛盾反应”的发生机制尚不明确，且在临床上也难以区分，建议临床使用该药时，若出现疾病治疗效果不佳或加重，应及时进行用药评估和药物调整。ADA中新发现的ADE信号有滑膜炎、疝气等，建议关注患者关节情况并做好疝气自查教育。

UST在肝胆系统中检测到较多的新的ADE信号，如肝酶升高、肝硬化等，但目前IBD患者使用UST后是否会导致肝损伤的相关数据缺乏[19]。有研究发现，在UST治疗IBD期间，有0.5%～1.4%的患者会出现轻度至中度血清转氨酶升高，但这种升高是自限性的，而且发生率并不比安慰剂组高；值得注意的是，UST具有免疫调节活性，可能会导致易感患者（如存在乙型肝炎病毒表面抗原和潜伏期患者）的乙肝病毒再活化[20]。整体而言，目前认为UST引起的相关肝损伤较为轻微，临床使用时仍需监测患者的肝功能指标变化。

VDZ在胃肠系统中新的ADE信号较多，如排便频率增加、紧急排便感、出血性腹泻等，这与药品说明书中报告的便秘相反，且难以与IBD的临床症状区分，建议临床密切关注患者的排便情况，及时对症处理。有研究报道，使用VDZ后，有1例患者出现小肠炎进而引发严重腹泻的症状，考虑与VDZ治疗期间侵袭性念珠菌和疱疹病毒导致的感染有关[21]。

IBD患者的发病高峰期与生育年龄重叠，因此女性患者妊娠期用药的安全性受到广泛关注。妊娠期妇女参与生物制剂临床试验的数据较少，其安全性数据主要来源于上市后研究。因此，数据挖掘对于保障此类患者的安全性十分重要。现有证据认为，VDZ和UST对妊娠期妇女相对比较安全[22]，而ADA和IFX需根据孕期调整剂量[23]。本文除UST没有报告妊娠期、产褥期及围产期的相关ADE信号外，ADA报告中与妊娠相关的ADE信号有941例（表2仅纳入排名前50位的ADE信号）、IFX报告有998例、VDZ报告有237例；值得注意的是，IFX和VDZ均有自发流产这一新的ADE信号出现，提示临床需引起重视，用药前充分做好知情同意，并加强监测。

3.3 研究局限性

本研究的局限性：（1）4种生物制剂在真实世界中的适应证和用药疗程有差异，本研究未进行分层分析；（2）FAERS数据库是自发呈报系统，存在上报信息不完整、信息表述不准确、少报及漏报等情况，进而导致ADE信号可能被低估；（3）尽管本研究在信号检测时设有限制条件，但不能排除存在假阳性信号，因此挖掘到的ADE信号只能表明药品与ADE之间有统计学关联，不能表示其发生频率与药品暴露间存在因果关系。

综上所述，本研究通过数据挖掘发现，4种生物制剂有部分共性ADE信号，但各自累及系统/器官也有一定的差异性。IFX以各种肌肉骨骼及结缔组织疾病报告数最多，ADA以全身性疾病及给药部位各种反应报告数最多，UST以各类损伤、中毒及操作并发症报告数最多，VDZ以全身性疾病及给药部位各种反应报告数最多；临床用药时，应密切关注IFX可能导致的滑膜炎、基底细胞癌，ADA引起的滑膜炎、疝气，UST引起的肝胆系统疾病，VDZ引起的便血、排便频率增加等药品说明书未提及的ADE；此外，还需注意ADE、IFX、VDZ与妊娠相关的ADE。如发生相关ADE，应及时采取干预措施，以保障患者用药安全。

参考文献

[1] GORDON H, BIANCONE L, FIORINO G, et al. ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies[J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(6): 827-854.

[2] NG S C, KAPLAN G G, TANG W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(1): 107-115.

[3] 余光，罗和生. 生物制剂治疗炎症性肠病的安全性评价[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2016，25(2)：226-230.
YU G, LUO H S. The safety of TNF-α in treatment of the inflammatory bowel disease[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(2): 226-230.

[4] BATE A, EVANS S J W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(6): 427-436.

[5] EVANS S J, WALLER P C, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.

[6] 李长龙，舒家华，李国兴，等. 4个进口PD-1/PD-L1抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. 中国药房，2022，33(7)：873-878.
LI C L, SHU J H, LI G X, et al. Excavation and evaluation of adverse reaction signals of 4 kinds of imported PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. China Pharm, 2022, 33(7): 873-878.

[7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见：2018年·北京[J]. 中国实用内科

杂志，2018，38(9)：796-813.
Inflammatory Bowel Disease Group，Chinese Society of Gastroenterology，Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease：Beijing，2018[J]. Chin J Pract Intern Med，2018，38(9)：796-813.

[8] LOPHAVEN S N，LYNGE E，BURISCH J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013：a nationwide cohort study[J]. Aliment Pharmacol Ther，2017，45(7)：961-972.

[9] GOODMAN W A，ERKKILA I P，PIZARRO T T. Sex matters：impact on pathogenesis，presentation and treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2020，17(12)：740-754.

[10] WANG R，LI Z Q，LIU S J，et al. Global，regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019：a systematic analysis based on the global burden of disease study 2019[J]. BMJ Open，2023，13(3)：e065186.

[11] LEWIS J D，PARLERR L E，JONSSON F M，et al. Incidence，prevalence，and racial and ethnic distribution of inflammatory bowel disease in the United States[J]. Gastroenterology 2023，165(5)：1197-1205.

[12] LICHTENSTEIN L，RON Y，KIVITY S，et al. Infliximab-related infusion reactions：systematic review[J]. J Crohns Colitis，2015，9(9)：806-815.

[13] 周有连，陈烨. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及影响因素分析[J]. 南方医科大学学报，2013，33(12)：1833-1838.
ZHOU Y L，CHEN Y. Efficacy of infliximab in treatment on inflammatory bowel disease and factors affecting the therapeutic effect[J]. J South Med Univ，2013，33(12)：1833-1838.

[14] O'MEARA S，NANDA K S，MOSS A C. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease：a systematic review and meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis，2014，20(1)：1-6.

[15] BIANCONE L，ANNESE V，ARDIZZONE S，et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease：clinical practice guidelines of the Italian group for the study of inflammatory bowel disease(IG-IBD)[J]. Dig Liver Dis，2017，49(4)：338-358.

[16] 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会. 中国炎症性肠病生物制剂治疗专家建议：试行[J/OL]. 中华消化病与影像杂志(电子版)，2021，11(6)：244-256(2021-12-01)[2023-10-12]. https://zhxhbyyxzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002.DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002.
Inflammatory Bowel Disease Professional Committee of China Medical Education Association. Consensus on biological agents in treating patients with inflammatory bowel disease in China[J/OL].Chin J Dig Med Imageology(Electron Ed)，2021，11(6)：244-256(2021-12-01)[2023-10-12]. https://zhxhbyyxzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002. DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2021.06.002.

[17] CONRAD C，DOMIZIO J D，MYLONAS A，et al. TNF blockade induces a dysregulated type Ⅰ interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis[J]. Nat Commun，2018，9(1)：25.

[18] KREMENEVSKI I，SANDER O，STICHERLING M，et al. Paradoxical reactions to biologicals in chronic inflammatory systemic diseases[J]. Dtsch Arztebl Int，2022，119(6)：88-95.

[19] MAGRÌ S，CHESSA L，DEMURTAS M，et al. Review article：safety of new biologic agents for inflammatory bowel disease in the liver[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol，2021，33(5)：623-630.

[20] NIH. LiverTox：clinical and research information on drug-induced liver injury[EB/OL].(2020-04-20)[2023-10-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548014/.

[21] 梁瑜，孙加琳，孟真，等. 维得利珠单抗致34例不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(12)：1243-1248.
LIANG Y，SUN J L，MENG Z，et al. Literature analysis of 34 cases of adverse drug reactions induced by vedolizumab[J]. Chin J Hosp Pharm，2022，42(12)：1243-1248.

[22] GISBERT J P，CHAPARRO M. Safety of new biologics(vedolizumab and ustekinumab) and small molecules(tofacitinib) during pregnancy：a review[J]. Drugs，2020，80(11)：1085-1100.

[23] MAHADEVAN U，ROBINSON C，BERNASKO N，et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway：a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group[J]. Gastroenterology，2019，156(5)：1508-1524.

（收稿日期：2023-11-03　修回日期：2024-05-21）
（编辑：陈　宏）