

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.027

# 基于 FAERS 的小剂量甲氨蝶呤药品不良事件信号挖掘研究\*

王华玲<sup>1,2</sup>, 胡巧织<sup>1</sup>, 徐 珽<sup>1,2△</sup>

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 610041)

**摘要:**目的 分析真实世界中小剂量甲氨蝶呤(MTX)的药品不良事件(ADE)信号,为其合理用药提供参考。方法 收集 2018 年第 1 季度至 2019 年第 4 季度美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据,采用比例报告比值(PRR)法和报告比值比(ROR)法对 ADE 进行分析和信号挖掘。结果 获得以小剂量 MTX 为首要怀疑药物的 ADR 报告 45 496 例,其中女性占 73.03%,年龄 18~65 岁者占 53.94%,常用给药途径为口服、皮下注射及肌肉注射;报告主要来源于加拿大、美国 and 德国;以全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、各类损伤、中毒及手术并发症等不良事件报告较多。结论 临床小剂量使用 MTX 时,应重点监测全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,防止并发症的发生。

**关键词:**甲氨蝶呤;药品不良事件;数据挖掘;不良事件报告系统;比例失衡法

中图分类号:R95;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0088-04

## Data - Mining of Adverse Drug Event Signals Induced by Low - Dose Methotrexate Based on FAERS

WANG Hualing<sup>1,2</sup>, HU Qiaozhi<sup>1</sup>, XU Ting<sup>1,2</sup>

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

**Abstract: Objective** To analyze the adverse drug event(ADE) signals induced by low-dose methotrexate in the real world, and to provide a reference for rational drug use. **Methods** Eight quarterly data from the first quarter of 2018 to the fourth quarter of 2019 were downloaded from FDA Adverse Event Reporting System(FAERS). Data-mining of ADE signals was performed by using proportional reporting ratio(PRR) algorithm and reporting odd ratio(ROR) method. **Results** A total of 45 496 ADE cases induced by low-dose methotrexate as the primary suspected drug were reported. Among them, 73.03% of patients were female, and 53.94% of patients were aged 18-65 years old. Oral administration, subcutaneous injection and intramuscular injection were the most common administration routes. The reports were mainly from Canada, the United States and Germany. Adverse drug events in general disorders and administration site conditions, musculoskeletal and connective tissue disorders, gastrointestinal disorders, injury, poisoning and procedural complications were frequently reported. **Conclusion** Emphasis should be put on general disorders and administration site conditions, musculoskeletal and connective tissue disorders in clinical practice of low-dose methotrexate to prevent the occurrence of complications.

**Key words:** methotrexate; adverse drug event; data-mining; adverse event reporting system; measure of disproportionality

基于真实世界数据的研究已成为当今临床研究的主要方法之一,其得益于医学数据监测数据库的不断完善。对该类数据库进行药品不良事件(ADE)信号挖掘,可较早地发现药品与 ADE 间的关系,为上市药物的安全性研究提供有力证据<sup>[1]</sup>。目前,最大的不良事件自发呈报系统为美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)<sup>[2]</sup>,其具有呈报人员多、数据丰富、对公众开放的优点。甲氨蝶呤(MTX)为一线治疗类风湿关节炎等系列炎性疾病的药物<sup>[3]</sup>,最初临床多用于抗癌<sup>[4]</sup>,其作用机制为阻断二氢叶酸的还原。作为控制炎症症状的免疫制剂,MTX 的有效剂量常低于 30 mg/周<sup>[5]</sup>,但药品不良反应(ADR)的发生率仍较高。据报道,MTX 与骨

髓抑制、肺部疾病、肝纤维化、感染等 ADR 均有关<sup>[6]</sup>,且 60% 的类风湿关节炎患者至少发生过 1 次 ADR<sup>[7]</sup>。MTX 虽已上市多年,但针对其 ADR 的研究还十分欠缺。本研究拟采用比例失衡法挖掘 MTX 的 ADE 信号,为临床应用提供合理指导。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

提取 FAERS 中 2018 年第 1 季度至 2019 年第 4 季度的数据。采用 FDA 批准的药品及 ADR 公众数据库(Public Dashboard)中 MTX 的通用名和商品名 Methotrexate, Novatrex, Otrexup, Rasuvo, Trexall, Rheumatrex, MAXTREX 为检索词进行全面检索,将所得数据导

\*基金项目:中国药学会科技开发中心科普项目[CMEI2020KPYJ00301]。

第一作者:王华玲,女,硕士研究生,研究方向为药物应用与评价,(电子信箱)1187519562@qq.com。

△通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药物应用与评价,(电子信箱)tingx2009@163.com。

入 ACCESS 数据库。删除重复报告,筛选每周给药剂量不超过 30 mg,且为首要怀疑药物的报告。

## 1.2 数据处理

为了避免因语义相近造成统计学上的错误,本研究中采用世界卫生组织(WHO)ADR 术语集对所得资料进行标准化处理。排除标准化处理后的重复、信息不确定及有异常的报告,并删除 ADE 报告数小于 3 的信息。

## 1.3 数据挖掘方法

目前最常用的信号挖掘方法为比例失衡法<sup>[8]</sup>,其中比例报告比值(PRR)法和报告比值比(ROR)法因计算简单、能估计相对危险度而被广泛应用。但这两种方法易产生假阳性信号<sup>[9]</sup>,故本研究中同时使用这两种方法进行信号检测,其计算方法见表 1。若计算结果大于给定的阈值,则为失衡,表示生成了 1 个信号,提示目标药物与目标反应间存在统计学关联<sup>[10]</sup>。这两种方法的信号产生规则如下。1)PRR:①  $a \geq 3$ ;② 95% CI 下限  $> 1$ ; 2)ROR:①  $a \geq 3$ ;② 95% CI 下限  $> 1$ 。

表 1 比例失衡四格表

Tab.1 Fourfold table of disproportionality

| 项目   | 目标不良事件报告数 | 其他不良事件报告数 | 合计            |
|------|-----------|-----------|---------------|
| 目标药物 | a         | b         | a + b         |
| 其他药物 | c         | d         | c + d         |
| 合计   | a + c     | b + d     | a + b + c + d |

## 2 结果

### 2.1 ADE 检测结果

从 FAERS 中共获得 10 755 628 份 ADE 报告,其中以小剂量 MTX 为首要怀疑药物的有 45 496 份;患者多为女性;年龄集中在 18 ~ 65 岁;常见给药途径为口服、皮下注射和肌肉注射;报告数量居前三的国家依次为加拿大、美国、德国。详见表 2。

### 2.2 ADE 信号挖掘结果

按 PRR 法和 ROR 法对小剂量 MTX ADE 信号进行挖掘,分别获得 757 个、647 个信号,其中 139 个信号只产生于 PRR 法,29 个信号只产生于 ROR 法。对所得信号以系统器官分类(SOC)为亚组,按信号强度进行排序,得到强度为前三的信号分析,结果除产品问题及妊娠期、产褥期及围产期状况未产生信号外,其他 25 个系统/器官均产生了信号,耳及迷路类疾病只产生了 2 个信号。详见表 3。

### 2.3 报告例数前 20 的 ADE 信号分析结果

结果见表 4。按报告例数排序可知,报告例数信号多集中在全身性疾病及给药部位各种反应(8 个),各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(4 个),胃肠系统疾病(2 个),

表 2 2018 年至 2019 年 FAERS 中甲氨蝶呤 ADE 报告基本信息

Tab.2 Basic information of methotrexate-induced ADE reports in FAERS from 2018 to 2019

| 项目        | 例数(例)  | 占比(%) |
|-----------|--------|-------|
| 性别        |        |       |
| 男         | 11 571 | 25.43 |
| 女         | 33 227 | 73.03 |
| 不清楚       | 698    | 1.54  |
| 年龄        |        |       |
| < 18 岁    | 1 433  | 3.15  |
| 18 ~ 65 岁 | 24 540 | 53.94 |
| > 65 岁    | 12 067 | 26.52 |
| 不清楚       | 7 456  | 16.39 |
| 报告国家(前三)  |        |       |
| 加拿大       | 24 602 | 54.08 |
| 美国        | 5 784  | 12.71 |
| 德国        | 5 754  | 12.65 |
| 给药途径(前三)  |        |       |
| 口服        | 15 262 | 33.55 |
| 皮下注射      | 9 490  | 20.86 |
| 肌肉注射      | 412    | 0.90  |

各类损伤、中毒及手术并发症(2 个),血液及淋巴系统疾病(1 个),各类神经系统疾病(1 个),呼吸系统、胸及纵隔疾病(1 个),免疫系统疾病(1 个)。

## 3 讨论

MTX 的 FDA 说明书适应证为顽固致残性重度银屑病、重度类风湿关节炎、急性淋巴细胞白血病、乳腺癌、脑膜白血病、多关节型幼年类风湿关节炎等疾病,但多个国家的指南提示<sup>[11-15]</sup>,该药已广泛用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、关节型银屑病、炎症性肠病、多发性硬化症的一线或二线治疗。本研究中主要关注 MTX 小剂量使用的安全性问题,结果显示,ADE 报告主要来源于欧美国家的女性,年龄集中在 18 ~ 65 岁,最主要的给药方式为口服。采用 PRR 法和 ROR 法挖掘 ADE 信号,信号强度较高的有齿及面部功能异常、软骨病、凝血因子 V 浓度异常、尿道良性肿瘤、疱疹样脓疱病、日光性荨麻疹、浸润麻醉、因子 II 变异及异位肛门。提示临床,若相关患者出现这几种 ADR,应首先考虑是 MTX 引起。此外,全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的报告最多。但该类定量信号检测方法是基于报告数量关联性,并不能说明信号和药物间有必然因果关系,故需做进一步分析<sup>[16]</sup>。

本研究中所有数据来源于 FAERS,尽管样本量大,但仍有局限性。如:医师、患者、药师等人员自发呈报 ADE,可能会导致一部分病例没有上报;重要字段如性别、年龄、上报人员、给药剂量等信息缺失,无法得到小剂量 MTX 发生 ADE 的真实情况;大部分数据来源于欧美国家,对于中国患者而言参考价值有限;小剂量 MTX

表 3 SOC 项下甲氨蝶呤信号强度前 3 位的 ADE 信号

Tab. 3 ADE signals in the top three of methotrexate signal intensity based on system organ class

| SOC 项目                 | 首位语(PT)     | 例数<br>(例) | PRR    | ROR    | 95% CI 下限 |       | 信号  |     | SOC 项目        | 首位语(PT)        | 例数<br>(例) | PRR    | ROR    | 95% CI 下限 |       | 信号  |     |
|------------------------|-------------|-----------|--------|--------|-----------|-------|-----|-----|---------------|----------------|-----------|--------|--------|-----------|-------|-----|-----|
|                        |             |           |        |        | PRR       | ROR   | PRR | ROR |               |                |           |        |        | PRR       | ROR   | PRR | ROR |
| 全身性疾病及给药部位各种反应         | 黏膜萎缩        | 5         | 49.04  | 49.05  | 18.71     | 8.23  | Y   | Y   | 各类神经系统疾病      | 大脑微血管病         | 6         | 47.08  | 47.09  | 19.60     | 14.76 | Y   | Y   |
|                        | 给药部位反应      | 3         | 15.69  | 15.69  | 4.88      | 4.88  | Y   | Y   |               | 多灶性运动神经病       | 3         | 28.45  | 28.25  | 8.53      | 8.90  | Y   | Y   |
|                        | 齿及面部功能异常    | 6         | 470.81 | 470.81 | 117.75    | 27.94 | Y   | Y   |               | 渗透性脱髓鞘综合征      | 11        | 20.88  | 20.89  | 11.27     | 9.03  | Y   | Y   |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病          | 软骨病         | 17        | 266.79 | 266.89 | 133.25    | 30.46 | Y   | Y   | 眼器官疾病         | 前房细胞           | 6         | 17.22  | 17.23  | 7.52      | 7.52  | Y   | Y   |
|                        | 足跗筋膜纤维痛病    | 9         | 105.93 | 105.95 | 48.24     | 26.03 | Y   | Y   |               | 角膜病变           | 7         | 12.58  | 12.58  | 5.88      | 3.48  | Y   | Y   |
|                        | 感染及侵袭类疾病    | 5         | 147.13 | 147.14 | 48.13     | 27.23 | Y   | Y   |               | 虹膜炎            | 21        | 10.30  | 10.30  | 6.65      | 3.73  | Y   | Y   |
| 各类检查                   | 伤口真菌感染      | 6         | 88.28  | 88.29  | 34.54     | 8.95  | Y   | Y   | 代谢及营养类疾病      | 氧化性应激          | 7         | 56.82  | 56.83  | 24.89     | 15.94 | Y   | Y   |
|                        | 凝血因子 V 浓度异常 | 10        | 336.29 | 336.37 | 128.01    | 29.79 | Y   | Y   |               | 矿物质代谢疾病        | 8         | 39.23  | 39.24  | 18.56     | 15.34 | Y   | Y   |
|                        | 尿钙/肌酐比率升高   | 4         | 62.77  | 62.78  | 20.84     | 4.39  | Y   | Y   |               | 叶酸缺乏症          | 27        | 25.94  | 25.96  | 17.44     | 11.35 | Y   | Y   |
| 胃肠道系统疾病                | 细胞学检查异常     | 9         | 50.44  | 50.45  | 24.56     | 15.09 | Y   | Y   | 各种手术及医疗操作     | 浸润麻醉           | 8         | 171.20 | 171.23 | 68.87     | 17.39 | Y   | Y   |
|                        | 直肠脱垂        | 4         | 78.47  | 78.47  | 25.31     | 25.31 | Y   | Y   |               | 中耳复位术          | 4         | 67.26  | 67.26  | 22.14     | 9.47  | Y   | Y   |
|                        | 胰管狭窄        | 5         | 51.47  | 51.18  | 19.46     | 12.24 | Y   | Y   |               | 疝修补术           | 3         | 21.40  | 21.40  | 6.56      | 9.12  | Y   | Y   |
| 各类损伤、中毒及手术并发症          | 出血性糜烂性胃炎    | 14        | 40.69  | 40.70  | 23.07     | 17.10 | Y   | Y   | 免疫系统疾病        | 免疫反应           | 3         | 47.08  | 47.08  | 13.63     | 14.75 | Y   | Y   |
|                        | 皮肤移植术       | 5         | 47.08  | 47.09  | 18.02     | 17.15 | Y   | Y   |               | 肉状瘤病           | 32        | 8.46   | 8.47   | 5.95      | 3.24  | Y   | Y   |
|                        | 隆起骨折        | 3         | 47.08  | 47.04  | 13.63     | 17.89 | Y   | Y   |               | 免疫抑制           | 43        | 7.61   | 7.61   | 5.61      | 2.49  | Y   | Y   |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病            | 胰腺损伤        | 5         | 30.97  | 30.98  | 12.20     | 7.21  | Y   | Y   | 心脏器官疾病        | 阵发性心动过速        | 7         | 30.52  | 30.52  | 13.89     | 11.23 | Y   | Y   |
|                        | 鼻中隔穿孔       | 7         | 18.94  | 18.94  | 8.77      | 5.59  | Y   | Y   |               | 双束支阻滞          | 3         | 21.40  | 21.40  | 6.56      | 6.56  | Y   | Y   |
|                        | 支气管胸膜瘘      | 4         | 15.96  | 15.96  | 5.80      | 6.69  | Y   | Y   |               | 心脏不适           | 12        | 7.47   | 7.47   | 4.21      | 3.80  | Y   | Y   |
| 良性、恶性及性质不明肿瘤(包括囊状和息肉状) | 肺结节病        | 10        | 13.15  | 13.15  | 6.96      | 6.17  | Y   | Y   | 肾脏及泌尿系统疾病     | 膀胱脱垂           | 12        | 9.91   | 9.91   | 5.56      | 5.56  | Y   | Y   |
|                        | 尿道良性肿瘤      | 3         | 353.11 | 353.13 | 59.00     | 31.15 | Y   | Y   |               | 微量白蛋白尿         | 6         | 7.55   | 7.55   | 3.35      | 4.06  | Y   | Y   |
|                        | 非典型纤维黄色瘤    | 9         | 88.28  | 88.29  | 41.04     | 41.04 | Y   | Y   |               | 肾前性肾衰          | 10        | 6.35   | 6.35   | 3.39      | 1.10  | Y   | Y   |
| 血液及淋巴系统疾病              | 复发性膀胱移行细胞癌  | 7         | 82.39  | 82.40  | 34.84     | 34.84 | Y   | Y   | 内分泌系统疾病       | 甲状腺囊肿          | 14        | 32.00  | 32.01  | 18.31     | 14.09 | Y   | Y   |
|                        | 红细胞减少症      | 3         | 11.58  | 11.58  | 3.63      | 5.28  | Y   | Y   |               | 甲状腺肿           | 13        | 4.17   | 4.18   | 2.41      | 1.84  | Y   | Y   |
|                        | 巨红细胞性贫血     | 14        | 11.36  | 11.37  | 6.65      | 6.65  | Y   | Y   |               | 甲状腺功能减退症       | 36        | 1.61   | 1.62   | 1.16      | 1.00  | Y   | Y   |
| 肝胆系统疾病                 | 双系血细胞减少症    | 16        | 10.40  | 10.41  | 6.31      | 6.31  | Y   | Y   | 精神类疾病         | 躯体症状障碍         | 11        | 7.55   | 7.55   | 4.14      | 0.76  | Y   | N   |
|                        | 胆囊积液        | 4         | 20.03  | 20.04  | 7.22      | 8.30  | Y   | Y   |               | 一般性引起的睡眠障碍,失眠型 | 15        | 5.91   | 5.92   | 3.54      | 3.43  | Y   | Y   |
|                        | 结节再生性过度增生   | 7         | 18.31  | 18.31  | 8.49      | 8.46  | Y   | Y   |               | 依赖             | 11        | 3.84   | 3.84   | 2.11      | 0.23  | Y   | N   |
| 皮肤及皮下组织类疾病             | 慢性肝炎        | 6         | 8.94   | 8.94   | 3.96      | 1.02  | Y   | Y   | 各种先天性家族性遗传性疾病 | 因子 II 变异       | 3         | 235.40 | 235.42 | 47.51     | 31.82 | Y   | Y   |
|                        | 疱疹样脓疱病      | 4         | 470.81 | 470.85 | 86.23     | 27.72 | Y   | Y   |               | 异位肛门           | 6         | 156.94 | 156.96 | 55.86     | 27.70 | Y   | Y   |
|                        | 日光性荨麻疹      | 12        | 217.30 | 217.35 | 99.16     | 21.89 | Y   | Y   |               | 马凡氏综合征         | 3         | 88.28  | 88.28  | 23.42     | 21.72 | Y   | Y   |
| 血管与淋巴管类疾病              | 阶段性透明性血管炎   | 3         | 117.70 | 117.71 | 29.44     | 16.73 | Y   | Y   | 生殖系统及乳腺疾病     | 脱肛             | 10        | 39.90  | 39.91  | 20.41     | 13.83 | Y   | Y   |
|                        | 大脑动脉炎       | 4         | 9.05   | 9.05   | 3.34      | 3.31  | Y   | Y   |               | 阴道脱垂           | 6         | 21.40  | 21.40  | 9.28      | 8.23  | Y   | Y   |
|                        | 颞动脉炎        | 8         | 8.28   | 8.28   | 4.26      | 2.96  | Y   | Y   |               | 子宫脱垂           | 7         | 9.21   | 9.21   | 4.33      | 4.04  | Y   | Y   |
| 社会环境                   | 不稳定血压       | 6         | 8.03   | 8.03   | 3.56      | 3.89  | Y   | Y   | 耳及迷路类疾病       | 位置性眩晕          | 12        | 9.08   | 9.09   | 5.10      | 3.15  | Y   | Y   |
|                        | 活动不能        | 47        | 14.48  | 14.50  | 10.79     | 6.47  | Y   | Y   |               | 鼓膜穿孔           | 11        | 6.96   | 6.96   | 3.82      | 0.99  | Y   | N   |
|                        | 医疗禁忌        | 5         | 5.16   | 5.16   | 2.13      | 2.74  | Y   | Y   |               |                |           |        |        |           |       |     |     |
|                        | 日常活动自理能力丧失  | 245       | 4.70   | 4.72   | 4.15      | 2.59  | Y   | Y   |               |                |           |        |        |           |       |     |     |

注:Y 为 yes,N 为 no。

Note: Y = yes, N = no.

的具体用药患者数无法获得,因此无法通过计算得知该药在真实世界中的 ADE 发生率。

综上所述,MTX 临床应用广泛,但 ADE 发生率也

较高。当该药用于抗风湿病时,医师和患者应做好常规监测,警惕全身性疾病及给药部位的各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的发生。

表4 甲氨蝶呤 ADE 报告例数前 20 的 ADE 信号  
Tab. 4 ADE signals in the top 20 of methotrexate-induced ADE reports

| 首位语(PT) | 例数(例) | 占比(%) | PRR   | 95% CI 下限(PRR) | ROR   | 95% CI 下限(ROR) |
|---------|-------|-------|-------|----------------|-------|----------------|
| 药物无效    | 2 348 | 5.22  | 2.35  | 2.26           | 2.42  | 1.42           |
| 类风湿关节炎  | 1 233 | 2.74  | 12.29 | 11.61          | 12.60 | 7.25           |
| 关节痛     | 827   | 1.84  | 2.85  | 2.66           | 2.88  | 2.69           |
| 恶心      | 685   | 1.52  | 1.21  | 1.12           | 1.21  | 0.59           |
| 药物不耐受   | 640   | 1.42  | 6.94  | 6.41           | 7.02  | 3.32           |
| 关节肿胀    | 561   | 1.25  | 6.25  | 5.75           | 6.32  | 2.95           |
| 全身状况恶化  | 546   | 1.21  | 2.38  | 2.19           | 2.40  | 1.11           |
| 疼痛      | 511   | 1.14  | 1.21  | 1.11           | 1.22  | 0.57           |
| 疲乏      | 503   | 1.12  | 0.94  | 0.86           | 0.94  | 0.45           |
| 不舒服     | 418   | 0.93  | 1.04  | 0.94           | 1.04  | 0.51           |
| 产品检测错误  | 413   | 0.92  | 9.53  | 8.64           | 9.61  | 4.29           |
| 肢体疼痛    | 378   | 0.84  | 1.62  | 1.47           | 1.63  | 0.78           |
| 血细胞减少症  | 362   | 0.81  | 9.91  | 8.92           | 9.98  | 5.07           |
| 腹泻      | 350   | 0.78  | 0.69  | 0.62           | 0.69  | 0.36           |
| 头痛      | 346   | 0.77  | 0.72  | 0.65           | 0.72  | 0.35           |
| 呼吸道炎症   | 335   | 0.75  | 1.29  | 1.16           | 1.30  | 0.64           |
| 治疗失败    | 333   | 0.74  | 5.78  | 5.18           | 5.81  | 2.85           |
| 超说明书使用  | 316   | 0.70  | 0.52  | 0.47           | 0.52  | 0.28           |
| 药物性超敏反应 | 297   | 0.66  | 1.10  | 0.98           | 1.10  | 0.61           |
| 发热      | 288   | 0.64  | 1.13  | 1.01           | 1.13  | 0.70           |

## 参考文献

- [1] LIN WY, LAN L, HUANG FS, et al. Rough-Set-Based ADR Signaling from Spontaneous Reporting Data with Missing Values[J]. J Biomed Inform, 2015, 58(58): 235-246.
- [2] CARNOVALE C, BATTINI V, MAZHAR F, et al. Are dizziness-related symptoms signals for suboptimal treatment of hypothyroidism? New insights from the FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(5): 733-734.
- [3] HAZLEWOOD GS, BARNABE C, TOMLINSON G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ, 2016, 353: i1777.
- [4] KREMER JM. Toward a better understanding of methotrexate[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(5): 1370-1382.
- [5] MAZAUD C. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Br Dermatol, 2017, 201(4): 978-986.
- [6] IBRAHIM A, AHMED M, CONWAY R, et al. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2018, 8(1): 15.
- [7] ALFARO-LARA R, ESPINOSA-ORTEGA HF, ARCE-SALINAS CA, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Reumatol Clin, 2019, 15(3): 133-139.
- [8] 代菲, 陈盛新, 舒丽芯, 等. 5种信号挖掘方法在药物不良反应检测中的分析和应用[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(20): 1674-1677.
- [9] 陈力, 吴邦华, 闫康. 比例失衡法在贝伐珠单抗药品不良反应信号挖掘中的应用[J]. 中南药学, 2018, 16(2): 174-178.
- [10] 罗宝章, 钱轶峰, 叶小飞, 等. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260.
- [11] LAU CS, CHIA F, DANS L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(3): 357-375.
- [12] KAMEDA H, FUJII T, NAKAJIMA A, et al. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(1): 31-40.
- [13] SINGH JA, GUYATT G, OGDIE A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis[J]. Arthritis Care Res, 2019, 71(1): 2-29.
- [14] NAST A, SPU LS PI, VAND KG, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(12): 1951-1963.
- [15] KUHN A, ABERER E, BATA-CSRZ G, et al. S2k Guideline for Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus[J]. J Eur Acad Dermatol, 2016, 31(3): 389-404.
- [16] 张晓兰, 夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(2): 90-94.

(收稿日期: 2020-06-12; 修回日期: 2020-10-06)