

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0114-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.027



# 基于 FAERS 的英夫利昔单抗不良事件信号挖掘\*

陈飞<sup>1</sup>, 洪术霞<sup>2,3Δ</sup>

(1. 安徽省合肥市第八人民医院, 安徽 合肥 238000; 2. 西安国际医学中心医院, 陕西 西安 710100;  
3. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054)

**摘要:**目的 为临床安全使用英夫利昔单抗提供参考。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2004年第1季度至2023年第3季度有关英夫利昔单抗的不良事件(AE)报告,采用《国际医学用语词典(26.0版)》(MedDRA 26.0)中的首选语(PT)对检索到的AE进行描述,采用系统器官分类(SOC)进行分类,并采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法及英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法进行数据挖掘。结果 共收集到以英夫利昔单抗为首要怀疑药物的AE报告163 297份,涉及患者163 297例,主要集中在18~65岁年龄段(38.33%);相应有效信号映射得SOC 27个,其中各类损伤、中毒及操作并发症占比最大(16.01%),其次为全身性疾病及给药部位各种反应(15.35%),胃肠系统疾病(10.83%);其中较常见的AE为关节痛(10 241份)、体质量增加(6 940份)、体质量降低(6 782份)等;关联度较大的AE主要有呼吸道原位癌(ROR=144.16)、输液部位关节红斑(ROR=108.12)、不可分类的低度恶性B细胞淋巴瘤(ROR=60.07)等;感染性虹膜炎、变异型克-雅病、皮革胃、口面部肉芽肿病、细菌性鼻窦炎、耳部细菌感染、海分枝杆菌感染、肛裂、细菌性外耳炎等属新的AE,新的AE中感染及侵袭类疾病的占比最高(66.67%)。结论 对英夫利昔单抗真实世界AE信号进行挖掘和分析,有助于发现潜在AE风险信号,提示临床除关注药品说明书提及的不良反应外,还需关注新的可疑AE,尤其是感染类AE,以保障患者的用药安全。

**关键词:** 英夫利昔单抗; 药品不良事件; 信号挖掘; 安全用药; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统

## Signal Mining of Adverse Events of Infliximab Based on FAERS

CHEN Fei<sup>1</sup>, HONG Shuxia<sup>2,3</sup>

(1. The Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China 238000; 2. Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710100;  
3. School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing, China 400054)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the safe use of infliximab in the clinic. **Methods** Adverse event (AE) reports

\* 基金项目: 安徽省合肥市卫生健康应用医学科研项目[Hwk2023yb025]。

第一作者: 陈飞, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药师, (电话)0551-82185932(电子信箱)m18555318981@163.com。

Δ通信作者: 洪术霞, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)02968302543(电子信箱)h15098070933@163.com。

与危重监护杂志, 2023, 22(10): 685-691.

[23] 张龙飞, 李琳, 黄茜, 等. 度普利尤单抗成功缓解PD-1抑制剂诱发皮肤免疫相关不良反应1例[J]. 中国皮肤病学杂志, 2024, 38(10): 1119-1122.

[24] 单锦鹏, 吴黎明. 真实世界中度普利尤单抗治疗特应性皮炎不良反应综述[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(7): 680-683.

[25] 佚名. 英国警示度普利尤单抗的眼部不良反应风险并建议及时管理[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(4): 480.

[26] MAUDINET A, LAW-KOUNE S, DURETZ C, et al. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis[J]. Ophthalmol Ther, 2019, 8(3): 485-490.

[27] BORKAR DS, GONZALES JA, THAM VM, et al. Association between atopy and herpetic eye disease: results from the pacific ocular inflammation study [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(3): 326-331.

[28] THYSSEN JP. Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with Demodex and increased interleukin-17 levels? [J]. Br J Dermatol, 2018, 178(5): 1220.

[29] 付子仪, 谢婷婷, 郭代红. 度普利尤单抗致眼部相关不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2023, 34(14): 1744-1747.

[30] 杨子靖, 潘萌, 赵肖庆. 中重度特应性皮炎患者应用度普利尤单抗治疗后发生风湿性多肌痛一例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2023, 39(7): 508-511.

[31] PALLER AS, SIMPSON EL, SIEGFRIED EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2022, 400(10356): 908-919.

[32] 王上上, 潘晓玉, 李亚楠, 等. 中重度老年特应性皮炎新型系统治疗有效性及安全性的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(32): 2509-2515.

[33] 安琪, 孙劲楠, 周雨驰, 等. 度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎的临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 71-75.

(收稿日期: 2024-03-25; 修回日期: 2024-10-08)

related to infliximab in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2023. The preferred term (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 26.0) (MedDRA 26.0) was used to describe the searched AEs. The AEs were classified by the system organ classification (SOC), and the reported odds ratio method (ROR) method and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency comprehensive standard method (MHRA method) were used for data mining. **Results** A total of 163 297 AE reports were collected with infliximab as the primary suspected drug, involving 163 297 patients, mainly concentrated in the age group of 18 - 65 years old (38.33%). A total of 27 SOC were obtained by corresponding effective signal mapping, among which various types of injuries, poisoning, and surgical complications accounted for the highest proportion (16.01%), followed by general disorders and various administration site conditions (15.35%), and gastrointestinal disorders (10.83%). The common AEs were joint pain (10 241 cases), weight gain (6 940 cases), and weight loss (6 782 cases). The AE with high correlation mainly included respiratory tract carcinoma in situ ( $ROR = 144.16$ ), infusion site joint erythema ( $ROR = 108.12$ ), and B - cell unclassifiable lymphoma low grade ( $ROR = 60.07$ ). Among them, infectious iritis, variant Creutzfeldt - Jakob disease, dermatogastropathy, oral and facial granulomatous disease, bacterial sinusitis, ear bacterial infections, mycobacterial infections, anal fissures, bacterial otitis externa, and others were new AEs, and the proportion of infectious and contagious diseases in new AEs was the highest (66.67%). **Conclusion** It is useful to discover the potential AE risk signals through mining and analyzing the AE signals of infliximab based on real - world data, and it is suggested that in addition to paying attention to adverse reactions mentioned in drug instructions, clinical attention should also be paid to new suspected AEs, especially infectious AEs, so as to ensure the patients' medication safety.

**Key words:** infliximab; adverse drug event; signal mining; safe drug use; FAERS

随着科技的进步,生物制品已成为难治性重大疾病(如癌症、各种反复发作免疫性疾病)的新型疗法。英夫利昔单抗(infliximab)是一种抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的单克隆抗体,可与体内多种形式的肿瘤坏死因子结合,减轻炎症反应<sup>[1]</sup>。其于1998年被美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,用于治疗各种炎症性疾病,如溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、强直性脊柱炎、风湿性关节炎等,疗效显著<sup>[2]</sup>,并已成为治疗多种疾病的一线推荐用药<sup>[3-5]</sup>。但会增加各种感染、中性粒细胞缺乏、速发性过敏反应等严重药品不良反应(ADR)的发生风险,且近年来相关ADR报道逐渐增多<sup>[6-8]</sup>。本研究中通过挖掘FDA不良事件报告系统(FAERS)中关于英夫利昔单抗的不良事件(AE),分析其ADR发生风险,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

以目标药物“INFLIXIMAB”“REMICADE”为检索词,检索FAERS中2004年第1季度至2023年第3季度共79个季度的ASCII数据包的AE数据,导入SAS 9.4软件,获取首要怀疑药物(PS)为英夫利昔单抗的AE报告数据。

### 1.2 数据处理

剔除不相关和重复的AE报告,选取DEMO表中的PRIMARYID, CASEID, FDA\_DT 字段,按CASEID, FDA\_DT, PRIMARYID 排序,对有相同CASEID的报告保留FDA\_DT值最大的,对CASEID和FDA\_DT均相同的报告保留PRIMARYID值最大的。采用《国际医学用语词典(26.0版)》(MedDRA 26.0)进行编码,并获取

MedDRA中的系统器官分类(SOC)和首选语(PT),对AE描述进行国际术语标准化。

### 1.3 数据分析

采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)、英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法识别英夫利昔单抗的潜在AE信号,基于比例失衡法四格表(表1)筛选潜在AE风险信号。当ROR值、比例报告比(PRR)值和 $\chi^2$ 值达到预设定的阈值时则为有效信号的PT,详见表2。ROR和PRR值越大,信号强度越强,说明目标药物与AE间的关联性就越强。

表1 比例失衡法四格表

Tab.1 Fourfold table of disproportion method

药物类别	目标AE报告数	其他AE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表2 计算公式与判断标准

Tab.2 Calculation formulas and judgment criteria

方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ , ROR的95%CI下限 > 1, 则提示生成1个信号
MHRA综合标准法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2/(a+b+c+d)]/[b(a+c)(c+d)(b+d)]$	$a \geq 3$ , $PRR \geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$ , 则提示生成1个信号

## 2 结果

### 2.1 AE报告基本信息

共检索到英夫利昔单抗的AE报告163 297份,涉及患者163 297例,其中男53 113例(32.53%),女76 354例

(46.76%);患者年龄集中在18~65岁[62 591例(38.33%)];适应证主要有克罗恩病(33.44%)、类风湿关节炎(16.40%)、溃疡性结肠炎(14.78%)等;报告者主要为医师(30.08%);报告数较多的国家为加拿大(37.99%)、美国(32.11%)、巴西(3.21%)。详见表3。

表3 英夫利昔单抗不良事件报告基本信息(n = 163 297)

项目	报告例数	占比(%)	项目	报告例数	占比(%)
性别			报告国家		
女	76 354	46.76	加拿大	62 044	37.99
男	53 113	32.53	美国	52 440	32.11
未知	33 830	20.72	巴西	5 243	3.21
年龄			英国	5 045	3.09
<18岁	12 264	7.51	日本	4 829	2.96
18~45岁	32 314	19.79	法国	4 816	2.95
46~65岁	30 277	18.54	德国	2 694	1.65
66~75岁	11 355	6.95	西班牙	2 044	1.25
>75岁	5 007	3.07	澳大利亚	1 952	1.20
未知	72 080	44.14	意大利	1 848	1.13
报告者			其他	20 342	12.46
医师	49 123	30.08	适应证(排名前4)		
消费者	38 890	23.82	克罗恩病	54 602	33.44
其他健康专业人员	37 124	22.73	类风湿关节炎	26 780	16.40
药师	36 932	22.62	溃疡性结肠炎	24 136	14.78
未知	1 135	0.70	产品适应证不明	18 443	11.29
律师	93	0.06			

## 2.2 AE信号分析

SOC:从纳入163 297份AE报告中挖掘到1 495个有效信号,相应有效信号映射得SOC 27个,其中各类损伤、中毒及操作并发症占比最大(16.01%),其次为全身性疾病及给药部位各种反应(15.35%)、胃肠系统疾病(10.83%)。从163 297份AE报告中排除与药物本身无关的AE共149 690份,其中感染及侵染类疾病报告数占比最大(21.85%),其次为各类检查(21.40%)、胃肠系统疾病(17.02%)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(7.62%)。感染及侵染类疾病信号最强(374个),其次为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状,261个)、各种手术及医疗操作(137个)。详见表4和图1。

PT:排除与药物本身无关的AE,将有效信号按AE报告数降序排列,列出排序前30的AE(涉及11个SOC),其中较常见的AE为关节痛(10 241份)、体质量增加(6 940份)、体质量降低(6 782份)等,详见表5。将有效信号按AE ROR值进行降序排列,列出排序前20的AE,关联度较大的AE主要为呼吸道原位癌(ROR = 144.16)、输液部位关节红斑(ROR = 108.12)、不可分类的低度恶性B细胞淋巴瘤(ROR = 60.07)等。详见表6。

## 3 讨论

### 3.1 相关AE报告基本情况分析

收集到的英夫利昔单抗AE报告男女比例为1:1.4,

表4 英夫利昔单抗不良事件PT的SOC

Tab. 4 SOC of the PT of infliximab - related adverse events

SOC	PT信号数 (个, n = 1 495)	报告数(份/%, n = 689 166)	排除与药物无关报告数 (份/%, n = 149 690)	SOC	PT信号数 (个, n = 1 495)	报告数(份/%, n = 689 166)	排除与药物无关报告数 (份/%, n = 149 690)
各类损伤、中毒及操作并发症	82	110 338 / 16.01	1 243 / 0.83	心脏器官疾病	8	10 576 / 1.53	574 / 0.38
全身性疾病及给药部位各种反应	53	105 813 / 15.35	7 133 / 4.77	免疫系统疾病	14	9 130 / 1.32	2 448 / 1.64
胃肠系统疾病	129	74 632 / 10.83	25 474 / 17.02	眼器官疾病	15	8 677 / 1.26	1 638 / 1.09
感染及侵染类疾病	374	68 273 / 9.91	32 713 / 21.85	代谢及营养类疾病	6	7 537 / 1.09	1 325 / 0.89
各类检查	131	57 505 / 8.34	32 027 / 21.40	肾脏及泌尿系统疾病	15	5 993 / 0.87	1 671 / 1.12
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	46	44 656 / 6.48	11 410 / 7.62	血液及淋巴系统疾病	9	4 922 / 0.71	151 / 0.10
皮肤及皮下组织类疾病	55	34 025 / 4.94	2 906 / 1.94	肝胆系统疾病	5	4 294 / 0.62	356 / 0.24
呼吸系统、胸及纵隔疾病	30	32 232 / 4.68	5 465 / 3.65	生殖系统及乳腺疾病	26	2 806 / 0.41	534 / 0.36
各类神经系统疾病	23	31 202 / 4.53	570 / 0.38	妊娠期、产褥期及围产期状况	7	2 695 / 0.39	285 / 0.19
血管与淋巴管类疾病	26	21 053 / 3.05	10 527 / 7.03	社会环境	11	2 539 / 0.37	- / -
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	261	20 842 / 3.02	11 088 / 7.41	耳及迷路类疾病	5	2 011 / 0.29	126 / 0.08
各种手术及医疗操作	137	13 321 / 1.93	- / -	产品问题	2	900 / 0.13	- / -
精神病类	1	11 492 / 1.67	8 / 0.01	各种先天性家族性遗传性疾病	23	876 / 0.13	- / -
				内分泌系统疾病	1	826 / 0.12	18 / 0.01

注:PT信号数为同时满足ROR法和MHRA综合标准法的判断标准的信号数;-为与药物本身无关的AE,不罗列,不纳入分析;1例患者可能发生多个AE,故总结局事件数超过患者数。

Note:The number of PT signals refers to the number of signals that meet the judgment criteria of both ROR and MHRA methods simultaneously; - refers to AEs unrelated to the drugs, these are not listed and will not be included in the analysis. One patient may have multiple AEs, therefore the total number of outcome events exceeds the number of patients.

主要集中在18~65岁年龄段,其中18~45岁和45~65岁的AE发生率相当(1.1:1),这与英夫利昔单抗的批准适应证和适应人群有关。英夫利昔单抗可用于治疗6岁以上儿童的克罗恩病,其他适应证未批准用于儿童,使用人群主要集中在中青年。报告国家主要集中在加拿大、美国等发达国家,无发展中国家,可能与软件开发商所在国家、英夫利昔单抗在各国的上市时间及各个国家对ADR的重视程度有关<sup>[9]</sup>。同时,我国需不断完善药物警戒工作相关规定,增强AE上报意识<sup>[10]</sup>。

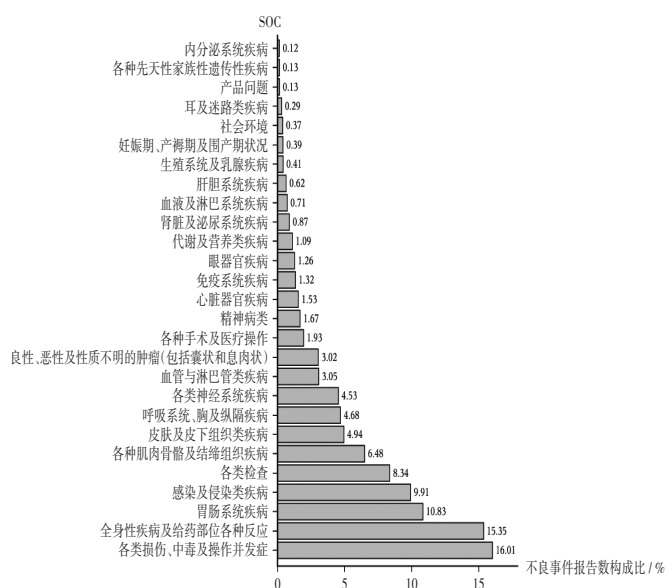


图1 英夫利昔单抗不良事件信号的SOC分布  
Fig. 1 SOC distribution of AE signals of infliximab

### 3.2 常见AE分析

英夫利昔单抗的AE共累及27个SOC,常见AE主要分布于各类损伤、中毒及操作并发症,全身性疾病及给药部位各种反应,胃肠系统疾病。排名第1的各类损伤、中毒及操作并发症中较常见的AE为超药品说明书用药和病情恶化。超药品说明书用药存在更大的安全隐患,需格外谨慎,须基于高质量的循证医学证据,以尽量减少AE的发生<sup>[11-15]</sup>。排除与药物无关的各种手术及医疗操作、社会环境、产品问题、各种先天性家族性遗传性疾病、各SOC中与药物无关的AE等,感染及侵袭类疾病报告数最多,其次为各类检查、胃肠系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,这与药品说明书记录的导致感染ADR发生率最高一致。据报道,1 403 273起与5种抗TNF- $\alpha$ 药物相关的AE中,最常见的3类AE为感染和侵袭(23.0%)、肌肉骨骼和结缔组织疾病(28.6%)、胃肠系统疾病(15.3%),这与本研究结果一致<sup>[16]</sup>。感染为使用英夫利昔单抗出现的主要ADR,涉及全身多个器官,包括病毒、细菌、真菌等感染。刘爱玲等<sup>[8]</sup>报道95例使用英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的患者中,ADR发生率最高的为感染(16.84%)。TREAT研究显示,使用英夫利昔单抗引起感染ADR的发生率更高(43%),较未使用组严重感染的风险增加[HR = 1.43, 95%CI (1.11, 1.84)]<sup>[17]</sup>。英夫利昔单抗增加感染风险的机制与抑制全身免疫功能有关,也可能与英夫利昔单抗暴露浓度有关,但有待进一步研究<sup>[18]</sup>。

表5 不良事件报告数降序排前30位的信号

Tab. 5 The top 30 AE signals in descending order of the number of AE reports

序号	PT	SOC	报告数 (份)	ROR值	PRR值	95%CI (ROR) 下限	$\chi^2$ 值	序号	PT	SOC	报告数 (份)	ROR值	PRR值	95%CI (ROR) 下限	$\chi^2$ 值
1	关节痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	10 241	2.33	2.31	2.29	7 444.72	17	心率不规则	各类检查	1 549	6.04	6.03	5.73	5 994.34
2	体质量增加	各类检查	6 940	2.89	2.87	2.82	8 151.82	18	脉肿	感染及侵袭类疾病	1 509	9.40	9.38	8.91	10 000.58
3	体质量降低	各类检查	6 782	2.20	2.18	2.14	4 246.58	19	静脉通路不良	血管与淋巴管类疾病	1 479	17.30	17.26	16.34	18 282.17
4	腹痛	胃肠系统疾病	5 844	2.29	2.28	2.23	4 067.73	20	难辨梭状芽胞杆菌感染	感染及侵袭类疾病	1 427	6.69	6.68	6.34	6 310.41
5	血压升高	各类检查	4 772	2.82	2.81	2.74	5 360.26	21	皮肤癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	1 393	6.24	6.23	5.91	5 627.96
6	COVID-19	感染及侵袭类疾病	4 729	2.75	2.74	2.67	5 037.18	22	肾结石	肾脏及泌尿系统疾病	1 378	2.85	2.85	2.70	1 587.68
7	血压波动	血管与淋巴管类疾病	4 399	19.54	19.43	18.90	60 583.67	23	肠梗阻	胃肠系统疾病	1 330	3.46	3.45	3.27	2 212.67
8	便血	胃肠系统疾病	3 578	6.46	6.43	6.24	15 078.03	24	鼻充血	呼吸系统、胸及纵隔疾病	1 318	2.16	2.15	2.04	791.15
9	心率降低	各类检查	3 065	8.24	8.21	7.94	17 422.10	25	肛裂	胃肠系统疾病	1 291	35.30	35.23	33.02	28 845.10
10	胸部不适	全身性疾病及给药部位各种反应	2 700	2.46	2.45	2.36	2 243.33	26	葡萄膜炎	眼器官疾病	1 286	10.73	10.72	10.12	9 864.46
11	潮红	血管与淋巴管类疾病	2 571	2.14	2.13	2.06	1 506.81	27	基底细胞癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	1 250	7.88	7.87	7.43	6 759.65
12	类狼疮综合征	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 554	42.75	42.59	40.71	65 213.44	28	炎症	全身性疾病及给药部位各种反应	1 242	2.36	2.35	2.23	936.56
13	口咽疼痛	呼吸系统、胸及纵隔疾病	2 421	2.39	2.39	2.30	1 895.24	29	速发严重过敏反应	免疫类疾病	1 235	2.19	2.18	2.07	770.89
14	带状疱疹	感染及侵袭类疾病	2 133	3.38	3.38	3.24	3 409.83	30	直肠出血	胃肠系统疾病	1 185	2.42	2.41	2.28	950.20
15	结核病	感染及侵袭类疾病	1 924	15.98	15.94	15.21	22 062.33								
16	排便频率增加	胃肠系统疾病	1 885	7.57	7.55	7.22	9 706.72								

表6 信号强度降序排前20位的信号

Tab. 6 The top 20 AE signals in descending order of the signal strength

序号	PT	SOC	报告数 (份)	ROR值	PRR值	95%CI (ROR) 下限	$\chi^2$ 值	序号	PT	SOC	报告数 (份)	ROR值	PRR值	95%CI (ROR) 下限	$\chi^2$ 值
1	呼吸道原位癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	6	144.16	144.16	36.05	284.33	10	腹膜结核	感染及侵袭类疾病	138	41.28	41.27	33.49	3 448.47
2	输液部位关节红肿	全身性疾病及给药部位各种反应	3	108.12	108.12	18.07	127.35	11	皮革胃*	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	4	41.19	41.19	12.06	99.81
3	不可分类的低度恶性B细胞淋巴瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	5	60.07	60.07	18.33	158.41	12	口面部肉芽肿病*	胃肠道系统疾病	4	41.19	41.19	12.06	99.81
4	感染性虹膜炎*	感染及侵袭类疾病	3	54.06	54.06	12.10	89.28	13	细菌性鼻窦炎*	感染及侵袭类疾病	302	40.40	40.39	35.09	7 434.55
5	巨细胞病毒单核细胞增多症	感染及侵袭类疾病	10	51.49	51.48	22.87	288.78	14	耳部细菌感染*	感染及侵袭类疾病	75	40.35	40.34	30.41	1 844.95
6	脾结核	感染及侵袭类疾病	16	48.05	48.05	25.53	442.30	15	海分枝杆菌感染*	感染及侵袭类疾病	84	40.10	40.10	30.71	2 057.61
7	变异型克-雅病*	感染及侵袭类疾病	3	43.25	43.25	10.34	77.38	16	播散型结核	感染及侵袭类疾病	706	38.07	38.03	34.75	16 665.19
8	类狼疮综合征	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 554	42.75	42.59	40.71	65 213.44	17	肛裂*	胃肠道系统疾病	1 291	35.30	35.23	33.02	28 845.10
9	呼吸道恶性肿瘤 (包括囊状和息肉状)	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	20	42.40	42.40	24.41	509.03	18	肝脾T细胞淋巴瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	100	32.62	32.62	25.76	2 109.88
								19	肺外结核病	感染及侵袭类疾病	69	32.09	32.09	24.16	1 438.00
								20	细菌性外耳炎*	感染及侵袭类疾病	7	31.53	31.53	12.97	143.97

注:\*为药品说明书中未提及的ADR。

Note:\* refers to ADR not mentioned in the drug instructions.

排除与药物本身无关的AE,报告数排前30的涉及11个SOC,首先为胃肠道系统疾病(有6个AE),其次为感染及侵袭类疾病(有5个AE)。英夫利昔单抗可用于治疗炎症性肠病,炎症性肠病的临床表现为腹痛、便血、排便频率增加、肠梗阻、肛裂和直肠出血,FAERS无法区分是由英夫利昔单抗导致的AE还是原发疾病,故此处不作讨论。感染及侵袭类疾病有新型冠状病毒感染(COVID-19)、带状疱疹、结核病、脓肿和艰难梭状芽孢杆菌感染。英夫利昔单抗药品说明书记载上呼吸道感染为最常见的ADR,本研究中COVID-19感染包括上呼吸道感染与下呼吸道感染,FAERS中未说明感染类型。此外,英夫利昔单抗可用于治疗中重度COVID-19感染,NCT04734678研究显示具有良好的治疗前景<sup>[19]</sup>。NCT04593940研究显示,英夫利昔单抗可改善14 d临床状态,大幅降低28 d死亡率<sup>[20]</sup>,故暂不讨论COVID-19与英夫利昔单抗间的关系。治疗银屑病时,糖皮质激素引起疱疹病毒感染的ADR发生风险最高,其次为英夫利昔单抗<sup>[21]</sup>。刘爱玲等<sup>[8]</sup>报道,英夫利昔单抗致病毒感染ADR最多,其中疱疹病毒感染占绝大多数,其次为细菌感染、结核和真菌感染,与本研究结果大体一致。5个多中心的回顾性队列研究结果显示,1999年至2016年使用英夫利昔单抗的980例患者使用英夫利昔单抗前肺炎发生率最高,使用英夫利昔单抗后的肺炎发生率较使用前降低,但疱疹病毒感染较使用前升高,提示英夫利昔单抗激活了带状疱疹病毒<sup>[22]</sup>。据报道,使用英夫利昔单抗治疗的患者中,结核发生率明显升高,与隐性

结核感染被激活密切相关<sup>[23]</sup>。

### 3.3 新的AE分析

由表6可知,关联度较大的AE信号中,感染性虹膜炎、变异型克-雅病、皮革胃、口面部肉芽肿病、细菌性鼻窦炎、耳部细菌感染、海分枝杆菌感染、肛裂、细菌性外耳炎均属新的AE,主要分布于良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),全身性疾病及给药部位各种反应,感染及侵袭类疾病,各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,胃肠道系统疾病等SOC。在新的AE中,感染及侵袭类疾病的占比较高(66.67%,6/9)。关联性强度排前20的AE中,感染及侵袭类疾病占比较大(55.00%,11/20),该SOC下关联性强度较大的新的AE为感染性虹膜炎、变异型克-雅病、细菌性鼻窦炎、耳部细菌感染、海分枝杆菌感染、细菌性外耳炎。溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、强直性脊柱炎、风湿性关节炎等患者的感染风险增加,危险因素包括营养不良、长期使用免疫抑制药物,包括激素、免疫抑制剂、英夫利昔单抗等。英夫利昔单抗常联用激素和免疫抑制剂,进一步增加了感染风险,针对感染风险高的患者,在使用英夫利昔单抗前需进行病史筛查,严格排查感染,用药期间严密监测AE的发生,特别是新的AE<sup>[24]</sup>。另外,在使用英夫利昔单抗过程中警惕药品说明书中未记载的皮革胃、口面部肉芽肿病、肛裂等新的ADR。

### 3.4 局限性

作为一个主动报告、开放的系统,FAERS信息相对更完整,但报告的质量参差不齐,数据可能存在偏差。

采用了2种比例失衡法对数据进行分析,仅能说明英夫利昔单抗与AE存在相关性,不能说明两者间一定存在因果关系,假阳性的可能不能排除。此外,消费者为主要报告者,因其不具有专业的医疗知识,可能会导致数据偏倚,故还需更多的临床研究加以验证。

本研究中通过对英夫利昔单抗相关AE数据的挖掘和分析,有助于发现其潜在AE风险信号,提示临床除关注药品说明书中提及的ADR外,还需关注新的可疑ADR,特别是感染,以保障患者的用药安全。同时,需不断完善我国药物警戒工作相关法律法规,不断增强AE上报意识。

### 参考文献

- [1] CORNILLIE F. Ten years of infliximab (Remicade) in clinical practice: The story from bench to bedside[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 623( Suppl 1) :S1 - S4.
- [2] SYVERSEN SW, GOLL GL, JØRGENSEN KK, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients with Chronic Immune - Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(17): 1744 - 1754.
- [3] 中华医学会儿科学分会消化组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科学杂志*, 2019, 57(7): 501 - 507.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病外科治疗专家共识[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2020, 4(3): 180 - 199.
- [5] RUBIN DT, ANANTHAKRISHNAN AN, SIEGEL CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384 - 413.
- [6] ALVAREZ G, PEREZ J A, URIBE L A, et al. POS1156 Infections and Other Adverse Effects With Biological Therapies Over The Past 10 Years[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(Suppl 1) : 856 - 857.
- [7] DÍAZ - LAGARES C, PÉREZ - ALVAREZ R, GARCÍA - HERNÁNDEZ FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off - label[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4): R112.
- [8] 刘爱玲, 吕红, 李玥, 等. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病95例不良反应及其危险因素分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(3): 217 - 222.
- [9] 方琼彤, 吴新荣, 张美容, 等. 基于openFDA数据对阿贝西利不良事件的信号检测与分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7): 726 - 731.
- [10] 吴文字, 唐碧雨, 吴建茹, 等. FAERS数据库建设与应用启示[J]. *中国药业*, 2023, 32(17): 1 - 4.
- [11] HERRMANN O, SCHUBERT C, LUEDDE T, et al. A Novel TNF - Alpha Antibody Based Therapeutic Approach to Target Leukemic Stem Cells in Bcr - Abl Disease[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 15.
- [12] SANACORE M, MANION K, SMITH P, et al. Improved Survival using Dual Monoclonal Antibody Therapy with Aggressive Anti - Microbial Prophylaxis in Steroid - Refractory Acute Graft - Versus - Host Disease [J]. *Blood*, 2010, 116(21): 1262.
- [13] METTLER C, DUREL CA, GUILPAIN P, et al. Off - label use of biologics for the treatment of refractory and/ or relapsing granulomatosis with polyangiitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 96: 97 - 101.
- [14] WEILER - NORMANN C, SCHRAMM C, QUAAS A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult - to - treat autoimmune hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2012, 58 (3): 529 - 534.
- [15] BYRIEL B, WALKER M, FISCHER M. 2060 Sclerosing Mesenteritis Treated Successfully with Ustekinumab: An Off - Label Use of Infliximab and Ustekinumab [J]. *AM J Gastroenterol*, 2019, 114 (1): S1153.
- [16] LI M, YOU R, SU Y, et al. Characteristic analysis of adverse reactions of five anti - TNF $\alpha$  agents: a descriptive analysis from WHO - Vigibase [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1169327.
- [17] LICHTENSTEIN GR, FEAGAN BG, COHEN RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow - up in the TREAT<sup>TM</sup> registry [J]. *AM J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1409 - 1422.
- [18] LANDEMAINE A, PETITCOLLIN A, BROCHARD C, et al. Cumulative Exposure to Infliximab, But Not Trough Concentrations, Correlates with Rate of Infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(2): 288 - 295.
- [19] SARHAN NM, WARDA AEA, IBRAHIM HSG, et al. Evaluation of infliximab / tocilizumab versus tocilizumab among COVID - 19 patients with cytokine storm syndrome [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6456.
- [20] O'HALLORAN JA, KEDAR E, ANSTROM KJ, et al. Infliximab for Treatment of Adults Hospitalized with Moderate or Severe Covid - 19 [J]. *medRxiv*, 2022, 9(22): 22280245.
- [21] CHIU HY, HUNG YT, HUANG SW, et al. Comparative risk of herpes zoster in patients with psoriatic disease on systemic treatments: a systematic review and network meta - analysis [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221091188.
- [22] HOLMGREN J, FRÖBORG A, VISURI I, et al. The Risk of Serious Infections Before and After Anti - TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29 (3): 339 - 348.
- [23] ANDERSEN NN, JESS T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16014 - 16019.
- [24] SHIVAJI UN, SHARRATT CL, THOMAS T, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti - TNF therapy in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharm Therap*, 2019, 49 (6): 664 - 680.

(收稿日期: 2023 - 11 - 28; 修回日期: 2024 - 08 - 25)