

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)10-0135-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.10.028



基于 FAERS 的阿巴西普相关恶性肿瘤不良事件信号挖掘与分析*

王宇¹, 张继承¹, 杨小娟^{2Δ}

(1. 安徽省宿州市中医医院, 安徽 宿州 234000; 2. 皖北煤电集团总医院, 安徽 宿州 234000)

摘要:目的 探索阿巴西普与恶性肿瘤之间的相关风险关联。方法 采用观察性药物警戒设计,以化学名“abatacept”和商品名“Orencia”为检索词,从美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中提取2005年1月1日至2025年6月30日收录的阿巴西普相关肿瘤不良反应(AE)报告,共7268份。通过报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法进行药品不良反应(ADR)阳性信号筛选与分析。结果 AE报告以女性患者(5218份,71.79%)居多;上报者主要为医疗工作者(5100份,70.17%);患者年龄段集中在18~64岁(2720份,37.42%)和65~85岁(2153份,29.62%);上报国家主要为加拿大(3289份,45.25%)和美国(1224份,16.84%)。恶性肿瘤的发生对患者造成的不良结局中严重结局较多见(6777例次,50.48%),其中死亡1158例次(8.63%)。共检测出乳腺癌、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺肿瘤及肺腺癌等25个ADR阳性信号。结论 阿巴西普与多种恶性肿瘤如乳腺癌、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺肿瘤及肺腺癌等信号之间存在较强的统计学关联,临床实践中应当谨慎评估患者可能发生的恶性肿瘤风险,及时调整用药方案,提升用药安全。

关键词:阿巴西普;类风湿性关节炎;恶性肿瘤;不良事件;信号挖掘

Signal Mining and Analysis of Adverse Events Related to Malignant Tumors Associated with Abatacept Based on FAERS

WANG Yu¹, ZHANG Jicheng¹, YANG Xiaojuan^{2Δ}

(1. Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China; 2. Wanbei Coal - Electricity Group General Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the use of abatacept and the risk of malignant tumor occurrence. **Methods** By using an observational pharmacovigilance design, with the chemical name “abatacept” and the brand name “Orencia” as search terms, a total of 7 268 reports of abatacept - related adverse event (AE) were extracted from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database in the United States, covering the period from January 1, 2005, to June 30, 2025. The report odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used to screen and analyze positive signals of adverse drug reactions (ADRs). **Results** The AE reports predominantly involved female patients (5 218 reports, 71.79%); the reporting personnel were primarily healthcare workers (5 100 reports, 70.17%); the patient age groups were concentrated in the age of 18 - 64 (2 720 reports, 37.42%) and the age of 65 - 85 (2 153 reports, 29.62%); the main reporting countries were Canada (3 289 reports, 45.25%) and the United States (1 224 reports, 16.84%). Among the adverse outcomes caused by malignant tumors in patients, severe outcomes were more common (6 777 cases, 50.48%), including 1 158 deaths (8.63%). A total of 25 positive signals for ADRs were detected, including breast cancer, lymphoma, malignant melanoma, thyroid tumors, and lung adenocarcinoma. **Conclusion** Abatacept has a strong statistical correlation with signals from various malignant tumors such as breast cancer, lymphoma, malignant melanoma, thyroid tumors, and lung adenocarcinoma. In clinical practice, it is necessary to carefully assess the risk of malignant tumors that patients may develop, promptly adjust the medication regimen, and enhance medication safety.

Key words: abatacept; rheumatoid arthritis; malignant tumor; adverse event; data mining

阿巴西普为选择性T细胞共刺激调节剂,由细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)的胞外区与人免疫球蛋白(Ig)G1 Fc段融合而成。它通过竞争性结合抗原呈递细胞上的CD80和CD86分子,阻断其与T细胞表面CD28受体的相互作用,从而抑制T细胞的共刺激和活化,进而下调炎症反应^[1]。研究表明,在类风湿关节炎

(RA)等疾病中,T细胞与CTLA-4的结合过程在T细胞的激活及疾病的发生发展中起至关重要的作用^[2]。目前,阿巴西普的治疗适应证已由传统的RA扩展至银屑病关节炎和幼年特发性关节炎^[3]。伊匹单抗属完全人源化的IgG1单克隆抗体,能抑制CTLA-4,广泛应用于恶性黑色素瘤和前列腺癌的治疗^[4]。理论上,限制T细胞

*基金项目:安徽省宿州市卫生健康委科研项目[SZWJ2024a051]。

第一作者:王宇,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药理学,药事管理学,(电子信箱)2778364739@qq.com。

Δ通信作者:杨小娟,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学,微生物与生化药学,(电子信箱)905217186@qq.com。

的共刺激可能降低抗肿瘤免疫,增加恶性风险。流行病学证据显示,与一般人群相比,RA患者患皮肤非黑色素瘤、实体器官癌症与淋巴瘤的风险明显增加^[5]。然而,阿巴西普的长期安全性,尤其是其对恶性肿瘤风险的影响,目前尚不明确。虽有多项研究显示,阿巴西普的长期安全性良好^[6-8],但也有研究指出,使用阿巴西普可能存在增加恶性肿瘤的风险^[9]。回顾性研究发现,与其他生物制剂或靶向合成疾病修饰抗风湿药相比,使用阿巴西普时,恶性肿瘤的风险呈轻微但显著的增加 $[HR = 1.09, 95\%CI(1.02, 1.16)]$ ^[10]。另一项队列研究也发现,阿巴西普可显著增加所有癌症 $[HR = 1.17, 95\%CI(1.06, 1.30)]$ 和非黑色素瘤皮肤癌 $[HR = 1.20, 95\%CI(1.03, 1.39)]$ 的风险,且该结论与对百时美施贵宝公司阿巴西普开发计划的数据评估结果一致^[11-12]。鉴于此,本研究中基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)^[13]中收录的阿巴西普相关不良事件(AE)报告,针对性评估阿巴西普相关肿瘤事件报告,通过比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法探究药物与AE的关联,为临床监测和 risk 识别提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究设计与数据来源

采用观察性药物警戒设计,从FAERS数据中提取自2005年1月1日至2025年6月30日的阿巴西普AE报告,以化学名“abatacept”与商品名“Orencia”为检索词,共检索出AE报告115 128份,其中良性、恶性和未明确的肿瘤(包括囊肿和息肉)相关报告7 268份。

1.2 数据统计与分析

首先进行数据清洗。将药品生产企业提供的强制性定期报告纳入FAERS数据库。以患者年龄、上报国家、患者性别、药物名称、AE、开始时间和结束时间相同的患者报告为重复数据,根据报告编码的唯一性进行去重处理。此外,FAERS代码将根据《监管活动医学词典》(MedDRA)进行首选术语(PT)编码,利用MedDRA层级结构的高层级术语(HLT)层面进行比例失衡分析。并对多个PT进行系统器官分类(SOC),通过计算ROR值与PRR值,评估阿巴西普与肿瘤相关AE之间的统计学关联性。比例失衡法中,目标药物的目标AE数 ≥ 3 ,ROR值的95%CI下限 > 1 ,同时 $PRR \geq 2$,且 $\chi^2 > 4$,则提示该PT为阳性信号,且ROR值与PRR值越高表明结果特异性越强^[14-15]。

2 结果

2.1 AE 报告基本信息

7 268份报告中,女性患者明显多于男性;上报者以医疗工作者为主,可信度较高;患者年龄段以18~64岁与

65~85岁较多;上报国家主要为加拿大和美国。从整体趋势看,事件发展可划分为早期缓慢增长期(2005—2010年)、中期高速增长期(2011—2020年)与后期波动调整期(2021—2025年)3个阶段。2020年的AE报告数量达到峰值(1 096份,15.08%)。详见表1、图1。

表1 阿巴西普相关恶性肿瘤AE报告基本信息($n = 7\ 268$)

项目	报告数(份)	构成比(%)	
性别	女性	5 218	71.79
	男性	1 299	17.87
	未知	751	10.33
年龄	0~17岁	31	0.43
	18~64岁	2 720	37.42
	65~85岁	2 153	29.62
	>85岁	81	1.11
	未知	2 283	31.41
	上报者	医疗工作者	5 100
消费者		2 124	29.22
未知		44	0.61
上报国家 (前5位)	加拿大	3 289	45.25
	美国	1 224	16.84
	日本	531	7.31
	德国	415	5.71
	法国	365	5.02

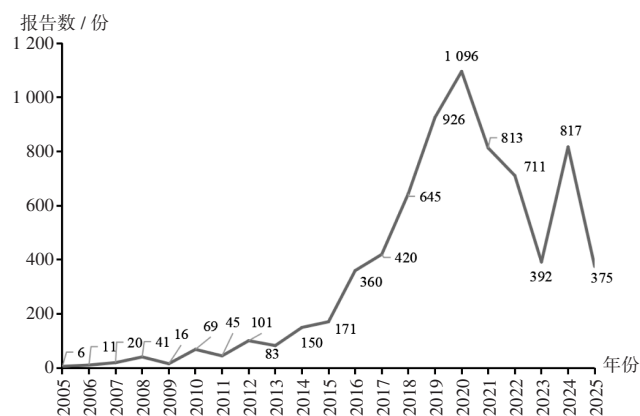


图1 阿巴西普相关恶性肿瘤AE报告上报年份分布

Fig. 1 Distribution of reporting years for AE reports related to malignant tumors associated with abatacept

2.2 患者AE的主要结局

所有AE报告中以其他结局占比最高,因该类别涵盖多种未明确归类或相对轻微的情况,其高占比提示需进一步明晰具体构成,以精准评估药物安全性。其次为住院治疗,表明相当一部分患者的AE需住院干预。致残、危及生命及死亡占比虽不高,但提示药物仍有可能造成身体功能损害及潜在的严重风险,甚至致死,临床决策时需重点考量。先天畸形虽占比低,但对有生育

需求等特定患者群体来说不可忽视。总体而言,阿巴西普相关肿瘤AE结局多样且严重,临床医师用药时须充分知晓这些潜在风险,密切监测病情,及时干预,同时后续研究可深入探讨各结局类型的危险因素与发生机制,以优化药物临床应用。详见表2。

表2 患者AE的主要结局($n = 13\ 426$)

Tab. 2 Major outcomes of the patients' AEs($n = 13\ 426$)

结局类型		报告数 (例次)	构成比 (%)	结局类型		报告数 (例次)	构成比 (%)
严重结局	住院治疗	2 858	21.29	先天畸形	380	2.83	
	致残	1 205	8.98	非严重结局	122	0.91	
	危及生命	1 176	8.76	其他结局	6 527	48.61	
	死亡	1 158	8.63				

2.3 阳性信号检测

研究纳入报告例数 ≥ 3 份的报告,共涉及225个PT,经计算ROR值与PRR值获得药品不良反应(ADR)阳性信号,排除良性肿瘤及未明确的肿瘤类型后,共获得25个恶性肿瘤相关阳性信号,其中排名前3的肿瘤为乳腺癌、淋巴瘤、恶性黑色素瘤。详见表3。部分相对少见但ROR值较高的肿瘤类型值得关注,如CD28信号通路抑制相关肿瘤;转移性支气管癌、前列腺腺癌等。以上结果表明,阿巴西普与多种恶性肿瘤的发生可能存在潜在联系,尤其是ROR值较高的肿瘤类型,临床应用中需进一步关注和评估其风险。

3 讨论

目前阿巴西普与乳腺癌之间的潜在性关联受到广泛关注。本研究中发现592例患者在阿巴西普治疗期间报告了乳腺癌相关事件,为报告数最多的阳性PT信号。一项基于美国人群的真实世界研究显示,以阿巴西普作为治疗RA的初始生物制剂时,患者乳腺癌风险较其他生物制剂组增加了25% [$HR = 1.25, 95\%CI (0.94, 1.66)$],但差异无统计学意义^[16]。丹麦一项队列研究也表明,阿巴西普组乳腺癌风险较其他生物制剂组略有增加,但长期(> 5 年)使用阿巴西普患者癌症风险的升高趋势不明显^[17]。动物实验表明,在小鼠致癌性研究中,雌性小鼠使用中、高剂量阿巴西普后乳腺癌发生率升高,但该研究结果与临床应用的相关性尚不明确^[18]。此外,本研究中发现116例接受阿巴西普治疗的患者发生呼吸系统肿瘤(包括肺腺癌、肺鳞状细胞癌、肺小细胞癌、转移性支气管癌与肺鳞状细胞癌I期5个阳性信号)。观察性研究发现,在双盲期间,阿巴西普治疗组中有4例肺癌,而安慰剂组中无肺癌病例。在累积双盲和开放标签暴露分析中,阿巴西普治疗组的肺癌发生率为0.15(次/100人年)[$95\%CI(0.08, 0.27)$],在5个RA队列的范围内(0.09~0.26)^[19]。阿巴西普相关肿瘤发生可能与CD28通路抑制

表3 阿巴西普相关的恶性肿瘤相关ADR阳性信号检测结果

Tab. 3 Detection results of positive signals for malignant tumor - related ADRs associated with abatacept

序号	PT	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	乳腺癌	592	10.23(5.85, 17.90)	10.23(93.63)
2	淋巴瘤	319	2.07(1.73, 2.49)	2.07(62.87)
3	恶性黑色素瘤	237	2.22(1.83, 2.68)	2.21(69.09)
4	甲状腺肿瘤	101	5.92(1.46, 7.88)	5.92(189.03)
5	肺腺癌	66	4.11(2.97, 5.70)	4.11(82.05)
6	卵巢肿瘤	31	10.97(7.44, 16.19)	10.97(220.75)
7	卡波西肉瘤	30	2.47(1.69, 3.61)	2.47(21.82)
8	肺鳞状细胞癌	30	7.50(4.47, 12.57)	7.50(74.78)
9	肺小细胞癌	28	3.79(2.27, 6.31)	3.79(27.41)
10	非霍奇金淋巴瘤	26	2.83(1.52, 5.29)	2.83(9.92)
11	移行性细胞癌	16	2.40(1.24, 4.63)	2.40(5.93)
12	胃肿瘤	13	3.18(1.51, 6.71)	3.19(8.22)
13	肛门鳞状细胞癌	11	11.31(5.53, 23.12)	11.31(61.18)
14	转移性支气管癌	10	15.63(7.58, 32.22)	15.63(87.45)
15	舌鳞状细胞癌	7	3.60(1.34, 9.70)	3.60(5.03)
16	原位癌	6	10.65(4.67, 24.27)	10.64(40.69)
17	肠腺癌	6	11.10(4.86, 25.33)	11.10(42.71)
18	肺鳞状细胞癌I期	6	38.64(15.95, 93.59)	38.64(150.33)
19	淋巴浆细胞样淋巴瘤/ 免疫细胞癌	6	16.83(7.28, 38.90)	16.83(67.56)
20	肾上腺肿瘤	6	3.44(1.42, 8.33)	3.44(6.24)
21	未明确的外周T细 胞淋巴瘤	5	2.79(1.15, 6.74)	2.79(4.01)
22	膀胱肉瘤	5	108.67(35.55, 332.18)	108.66(264.96)
23	转移性肺腺癌	4	5.80(2.14, 15.69)	5.80(11.05)
24	宫颈鳞状细胞癌	4	6.50(2.40, 17.64)	6.50(13.01)
25	唇部恶性肿瘤(分期不详)	3	4.28(1.36, 13.44)	4.28(4.48)

有关。该机制通过减少T细胞激活,并借助不受抑制的CTLA-4活性下调T细胞反应,可能导致肿瘤免疫监视功能受损^[20]。这一发现为研究结果提供了潜在的生物学解释,但研究结论仍需综合考虑潜在混杂因素的影响,包括免疫介导的炎性疾病活动度、基础疾病严重程度及吸烟等已知致癌风险因素^[21]。

淋巴及造血系统肿瘤方面共筛选出淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、未明确的外周T细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤/免疫细胞癌4个阳性信号。RA与淋巴瘤,尤其是弥漫性大B细胞淋巴瘤发病风险升高相关^[22]。研究表明,RA患者所有类型淋巴瘤的标准化发病率介于2.70~6.07,其中非霍奇金淋巴瘤较霍奇金淋巴瘤更常见^[23]。病情严重且活动度高的RA患者淋巴瘤风险更高,提示持续疾病活动及免疫刺激在淋巴瘤发生中起重要作用^[24]。虽然甲氨蝶呤和肿瘤坏死因子抑制剂等抗RA治疗药物曾被质疑与此相关,但现有证据并不支

持这些治疗会显著增加淋巴瘤风险的观点^[25]。相反,通过这些治疗有效控制RA活动度可能有助于降低淋巴瘤发病风险。研究表明,在部分RA相关的淋巴瘤病例中检测到EB病毒阳性,阿巴西普及传统的治疗药物(如甲氨蝶呤)在治疗过程中可能会重新激活潜伏的EB病毒,从而增加淋巴瘤风险^[26]。未来仍需进一步研究以阐明阿巴西普、RA与淋巴瘤三者之间的关联机制。

在皮肤及软组织肿瘤领域,本研究中共识别出5种阳性信号,具体包括恶性黑色素瘤、卡波西肉瘤、舌鳞状细胞癌、唇部恶性肿瘤(分期不详)及膀胱肉瘤,其中关于恶性黑色素瘤的风险评估具有显著临床意义。本研究数据显示,共237例患者发生恶性黑色素瘤。现有循证医学证据中,瑞典队列研究发现7例接受阿巴西普治疗的患者发生黑色素瘤 $[RR = 2.39, 95\%CI(0.90, 6.33)]$ ^[27];此外,在针对美国人群的多数据库比较研究中,未观察到阿巴西普治疗组与对照组(托珠单抗)在黑色素瘤风险方面有显著差异^[28]。综合现有研究证据可知,虽然生物制剂(包括阿巴西普)治疗相关的黑色素瘤总体发生率较低,但不同生物制剂间的风险差异值得关注。特别值得注意的是,现有数据提示,阿巴西普可能与相对较高的黑色素瘤风险存在潜在关联。这一发现与阿巴西普的药理机制及其作用靶点CTLA-4的生物学功能具有内在一致性。CTLA-4为T淋巴细胞表面的关键抑制性受体,通过下调免疫反应发挥免疫检查点功能^[29-30]。阿巴西普为人CTLA-4细胞外域构成的人源化融合蛋白,其通过增强CTLA-4介导的共刺激信号调节作用,抑制T淋巴细胞的完全活化^[31]。这种免疫调节特性可能导致机体抗肿瘤免疫监视功能减弱,进而增加皮肤恶性肿瘤的发生风险。基础研究亦支持这一推论,即CTLA-4信号通路在皮肤癌发生发展过程中具有重要作用^[32]。

生殖系统方面,女性患者在阿巴西普治疗期间存在较高的卵巢癌和子宫颈鳞状细胞癌风险,而男性患者则可能面临前列腺癌的风险。在消化系统相关癌症中,主要的ADR阳性信号包括胃肿瘤、肠腺癌及舌鳞状细胞癌。泌尿系统中,筛选出了移行性细胞癌1个阳性信号。内分泌系统肿瘤方面,发现了甲状腺肿瘤和肾上腺肿瘤的相关信号。慢性炎症是胃肠道癌症的一个潜在风险因素,且一些自身免疫性疾病与胃肠道癌症的风险增加有关^[33]。此外,有证据表明,免疫调节剂和生物制剂的使用,如非甾体抗炎药和选择性环氧合酶-2抑制剂,这些药物可能有助于降低胃肠道癌变的风险^[34]。而RA患者的白细胞介素6(IL-6)水平可能通过多种途径增加结直肠癌的风险^[35]。尽管IL-6本身可能促进肿瘤的发生,但RA患者常用的治疗药物可能会降低IL-6水平,从而降低肿瘤的发生风险。本研究结果显

示,阿巴西普的使用可能会减少患者既往的甾体抗炎药和选择性环氧合酶-2抑制剂等背景用药,从而增加RA患者各类肿瘤的相关风险。

本研究中虽在真实人群中回顾性分析了阿巴西普相关恶性肿瘤的风险,但研究仍存在一定的局限性。首先,FAERS数据库是一个自发报告系统,可能存在主观性强及报告偏差、低估和重复记录等问题,可能影响研究结果的准确性。其次,该数据库未提供患者的人口统计信息、疾病严重程度或伴随用药的详细资料,这些信息可能会影响药物与恶性肿瘤事件之间观察到的关联性。再次,RA疾病本身同样具有导致患者发生恶性肿瘤的风险,无法区分恶性肿瘤的发生是否因接受药物治疗导致,需更广泛的临床数据进行验证。最后,由于本研究的观察性质,无法确定药物与报告的恶性肿瘤事件之间的因果关系,需进一步的对照研究,如随机临床试验或前瞻性队列研究,以验证本研究结论并建立因果关系。

综上所述,根据阿巴西普药品说明书及相关文献研究表明,阿巴西普存在增加患者恶性肿瘤的相关风险,本研究依据FAERS数据库进行阿巴西普的恶性肿瘤风险信号分析,提示阿巴西普与多种恶性肿瘤如乳腺癌、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺肿瘤及肺腺癌等信号之间存在较强的统计学关联,临床实践中应当谨慎评估患者可能发生的恶性肿瘤风险,及时调整用药方案,提升用药安全。

参考文献

- [1] KAWCZAK P, FESZAK IJ, BĄCZEK T. Abatacept, Golimumab, and Sarilumab as Selected Bio - Originator Disease - Modifying Antirheumatic Drugs with Diverse Mechanisms of Action in Their Current Use in Treatment [J]. J Clin Med, 2025, 14(6):2107.
- [2] PFEUFFER S, NELKE C, PAWLITZKI M, et al. Abatacept Induces Long - Term Reconstitution of the B - Cell Niche in a Patient With CTLA - 4 Haploinsufficiency: A Case Report [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2025, 12(2):e200351.
- [3] NOZAWA T, IWATA N, IGARASHI T, et al. Correction: Safety and effectiveness of intravenous abatacept for polyarticular - course juvenile idiopathic arthritis: An all - case postmarketing surveillance study [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2025, 23(1):25.
- [4] ROHAAN MW, BORCH TH, VAN DEN BERG JH, et al. Tumor - Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. N Engl J Med, 2022, 387(23):2113 - 2125.
- [5] ZUCKERMAN BP, GIBSON M, ROY R, et al. Abatacept and the risk of malignancy: a meta - analysis across disease indications [J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(6):3280 - 3287.
- [6] RECH J, TASCILAR K, HAGEN M, et al. Abatacept inhibits inflammation and onset of rheumatoid arthritis in individuals at

- high risk (ARIAA) : a randomised, international, multicentre, double - blind, placebo - controlled trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10429):850 - 859.
- [7] COPE AP, JASENECOVA M, VASCONCELOS JC, et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA) : a randomised, double - blind, multicentre, parallel, placebo - controlled, phase 2b clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10429):838 - 849.
- [8] BESSETTE L, HARAOUI B, RAMPAKAKIS E, et al. Effectiveness of a treat - to - target strategy in patients with moderate to severely active rheumatoid arthritis treated with abatacept[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 183.
- [9] SIMON TA, DONG L, SUISSA S, et al. Abatacept and non - melanoma skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: a comprehensive evaluation of randomised controlled trials and observational studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(2):177 - 183.
- [10] HUSS V, BOWER H, WADSTRÖM H, et al. Short - and longer - term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease - modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5): 1810 - 1818.
- [11] MANEIRO JR, SOUTO A, GOMEZ - REINO JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta - analysis, and network meta - analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(2): 149 - 156.
- [12] ESSE S, MASON KJ, GREEN AC, et al. Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta - analysis[J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(7):787 - 794.
- [13] SIMON TA, SMITTEN AL, FRANKLIN J, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1819 - 1826.
- [14] BATE A, EVANS SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6):427 - 436.
- [15] EVANS SJ, WALLER PC, 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.
- [16] SIMON TA, BOERS M, HOCHBERG M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi - database real - world study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):228.
- [17] GRUNER M, MONCSEK A, RÖDIGER S, et al. Increased proteasome activator 28 gamma (PA28 γ) levels are unspecific but correlate with disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15:414.
- [18] DAI BY, MENG M, CHEN WL, et al. The Role of Abatacept on Inflammation and Fibrosis in Hypochlorous Acid - Induced Fibrosis Mice[J]. *Int J Rheum Dis*, 2025, 28(5):e70250.
- [19] MORAND S, STAATS H, CREEDEN JF, et al. Molecular mechanisms underlying rheumatoid arthritis and cancer development and treatment [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(9): 483 - 495.
- [20] KORHONEN R, MOILANEN E. Abatacept, a novel CD80/86 - CD28 T cell co - stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104(4):276 - 284.
- [21] DOUGAN M. Weighing Antitumor Immunity against Life - threatening Myocarditis from Immune - Checkpoint Inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(5):1040 - 1042.
- [22] KLEIN A, POLLACK A, GAFTER - GVILI A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome[J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(5):733 - 739.
- [23] LEE S, LEE H, KIM E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non - Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta - analysis [J]. *BioDrugs*, 2019, 33(5):469 - 483.
- [24] MIZUSHIMA M, SUGIHARA T, MATSUI T, et al. Comparison between rheumatoid arthritis with malignant lymphoma and other malignancies: Analysis of a National Database of Rheumatic Disease in Japan [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2023, 63:152301.
- [25] INOSE R, NAKAMURA A, OMI R, et al. Risks of malignant lymphoma in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate - alone and in combination therapy compared with the general population: A study based on a Japanese medical claims database [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 61(10):430 - 436.
- [26] HIROSE Y, MASAKI Y, OKADA J, et al. Epstein - Barr virus - associated B - cell type non - Hodgkin's lymphoma with concurrent p53 protein expression in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate [J]. *Int J Hematol*, 2002, 75(4): 412 - 415.
- [27] HELKKULA T, CHRISTENSEN G, MIKIVER R, et al. Acral Melanoma Incidence and Survival Trends in 1990 - 2020: A Nationwide, Population - based Study [J]. *Acta Derm Venereol*, 2024, 104:adv40242.
- [28] MINICHSORFER C, WASINGER C, SIECZKOWSKI E, et al. Tocilizumab unmasks a stage - dependent interleukin - 6 component in statin - induced apoptosis of metastatic melanoma cells [J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(4):284 - 294.
- [29] KONG HF, ZHAO SQ, ZHENG J, et al. Cloning and identification of the CTLA - 4IgV gene and functional application of vaccine in Xinjiang sheep [J]. *Open Life Sci*, 2022, 17(1):1555 - 1567.
- [30] DHUNPUATH C, DUCASSOU S, FERNANDES H, et al. Abatacept is useful in autoimmune cytopenia with immunopathologic