

## 基于 FAERS 数据库的乌司奴单抗不良事件信号挖掘与分析

何琳<sup>1</sup>, 陈佳<sup>1</sup>, 王兰<sup>1</sup>, 边原<sup>2</sup>, 王双梅<sup>1\*</sup>

1. 成都市金牛区人民医院, 四川 成都 610007

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072

**摘要:** **目的** 基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库,挖掘和分析乌司奴单抗不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。**方法** 运用报告比值比法(ROR)联合综合标准法(MHRA)对FAERS数据库2017年第1季度—2021年第4季度中以乌司奴单抗为首要怀疑药品的ADE报告进行信号挖掘,所得信号利用MedDRA规范进行汉化和系统归类并分析。**结果** 2017—2021年的药物ADE中首要怀疑药物为乌司奴单抗的ADE报告共39650份,其中女性占多数(52.67%);年龄多集中在18~64岁(46.84%);报告者以医务专业人员总计上报(55.95%)较高;报告国家前5位分别是美国、加拿大、英国、澳大利亚、巴西,近5年以2020年上报数量最多,2021年出现下降趋势。对以乌司奴单抗为首要怀疑药品的不良反应信号进行筛选后,最终获得乌司奴单抗ADE信号报告数38733个,共496个信号。根据MedDRA的系统器官分类(SOC)分类,对有信号的PT进行SOC分类排序,共发现有信号的SOC22个。发现了说明书未提及的一些新的ADE,如良性、恶性及性质不明的肿瘤、各种手术及医疗操作、肝胆系统疾病等。**结论** 乌司奴单抗常见ADE信号与说明书具有一致性,但累计SOC分类与说明书具有差异性,可为临床安全用药提供参考。

**关键词:** 乌司奴单抗;不良事件信号;数据挖掘;报告比值比法;综合标准法

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1854-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.032

## Mining and analysis of ustekinumab adverse event signal based on FAERS database

HE Lin<sup>1</sup>, CHEN Jia<sup>1</sup>, WANG Lan<sup>1</sup>, BIAN Yuan<sup>2</sup>, WANG Shuang-mei<sup>1</sup>

1. Jinniu District People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610007, China

2. Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

**Abstract: Objective** Based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, the ADE signal of ustekinumab was mined and analyzed to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Reports ratio method (ROR) and comprehensive standard method (MHRA) were used to mine ADE reports of ustekinumab as the primary suspected drug in FAERS database from the first quarter of 2017 to the fourth quarter of 2021. The obtained signals were sinicized and systematically classified and analyzed using MedDRA standards. **Results** Among ADE reports from 2017 to 2021, a total of 39 650 suspected drugs were ustekinumab, of which women accounted for the majority (52.67%). Most of them were aged from 18 to 64 (46.84%). The total number of medical professionals reported higher (55.95%). The top five reporting countries are the United States, Canada, the United Kingdom, Australia, and Brazil. In the past five years, the number of reported countries is the largest in 2020, and the trend will decline in 2021. After screening the adverse reaction signals of ustekinumab as the primary suspected drug, 38 733 ADE signals were obtained, a total of 496 signals. According to MedDRA's systematic organ classification (SOC) classification, the PT with signal was sorted by SOC classification, and 22 SOC with signal were found. Some new ADE not mentioned in the instructions were found, such as benign, malignant and unknown tumors, various surgical and medical procedures, hepatobiliary diseases, etc. **Conclusion** Common ADE signals of ustekinumab were consistent with the instructions, but the cumulative SOC classification was different from the instructions, which could provide reference for clinical drug safety.

**Key words:** ustekinumab; adverse event signals; data mining; ROR; MHRA

收稿日期: 2022-06-07

基金项目: 四川省医学科学院·四川省人民医院科研基金资助项目(2018LY09);成都市金牛区科研课题(JNKY2021-48)

作者简介: 何琳,女,主管药师,硕士研究生,主要从事临床药学工作。E-mail: sxhl0508@163.com

\*通信作者: 王双梅,女,副主任药师,学士,主要从事医院合理用药与临床药学工作。E-mail: 314414765@qq.com

乌司奴单抗是目前首个全人源“双靶向”白细胞介素-12(IL-12)和白细胞介素-23(IL-23)的 IgG1 单克隆抗体,通过与 IL-12/IL-23 的 p40 亚基特异性的结合阻断与细胞表面 IL-12Rβ1 和 IL-12Rβ2 受体相互作用,进而抑制 IL-12 和 IL-23 介导的细胞信号传导、激活和细胞因子的产生<sup>[1]</sup>。2009 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,主要适应证为中重度斑块状银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病和溃疡性结肠炎。2017 年在我国获批使用,并进入 2021 年国家医保目录,相对于其他传统药物,它具有有效率高、安全性良好等优势<sup>[2-3]</sup>。乌司奴单抗独特的治疗特点及其在我国社保属性的变化,使得其受众人群势必增加,但由于乌司奴单抗在国内上市时间短,相关不良事件(ADE)报道少见,亦缺乏大规模上市后安全性再评价研究,为了该药能更安全的使用,本研究通过对 FDA 不良事件报告系统(FAERS)收集到的数据进行挖掘,分析乌司奴单抗 ADE 信号,以期利用真实世界的的数据信息进一步完善药物临床试验因样本量少、试验对象纳排标准严格及研究时间不足等所致的安全性评价局限<sup>[4]</sup>,为临床安全用药提供信息参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

FAERS 数据来源于自发呈报系统(SRS),该系统自 2004 年开始对外公开,其数据每季度进行更新,主要由报告者自发呈报与用药相关的安全报告,收集报告者为卫生健康人员或患者等<sup>[5]</sup>。本研究收集 FAERS 中 2017 年第 1 季度—2021 年第 4 季

度共 20 个季度 ASCII 数据包,导入 MySQL 软件,以“ustekinumab”和“stelara”为检索词,得到以乌司奴单抗为目标药物引起的 ADE 报告。

### 1.2 方法

**1.2.1 数据标准化** 采用《国际医学用语词典》(MedDRA)<sup>[6]</sup>中药物不良反应术语集的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对 ADE 进行分类和规范化,将需要汉化的 SOC 和 PT 的英文名导入到 MedDRA Desktop Browsers 中完成对应中英文的映射。

**1.2.2 数据筛选和统计分析** 本研究采用目前不良反应监测的主要方法比例失衡法中的报告比值法(ROR)联合综合标准法(MHRA),在比例失衡法四格表的基础上(表 1),结合公式(表 2)计算 ROR 值、PRR 值和  $\chi^2$ ,满足发生例数  $a \geq 3$ ,95% 的可信区间(95% CI)下限  $> 1$  的阈值条件时,提示生成 1 个信号,即药物与目标 ADE 有统计学关联,数值越大表示目标药物与目标不良反应间的联系越强<sup>[7-8]</sup>。使用 Microsoft Excel 2016 软件对标准化后的结果进行统计分析。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table measures of disproportionality

药品种类	目标不良反应	其他不良反应	合计
	报告数	报告数	
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>N=a+b+c+d</i>

表 2 ROR 法公式及阈值

Table 2 Calculation formula and threshold of ROR method

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = (ad) / (bc)$	$a \geq 3$ ; ROR 的 95%CI 下限 $> 1$ , 则提示生成 1 个信号
	$ROR\ 95\% \ CI = \exp(\ln ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	
MHRA	$PRR = a / (a+b) / [c / (c+d)]$	$a \geq 3$ ; PRR 值 $> 2$ ; $\chi^2 > 4$ , 则提示生成一个信号
	$\chi^2 = \frac{(   ab - cd   - \frac{N}{2} )^2 \times N}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$	

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告的基本情况

2017—2021 年的药物 ADE 中首要怀疑药物为乌司奴单抗的 ADE 报告共 39 650 份,报告中从患者性别来看,女性占多数(52.67%);18~64 岁年

龄段患者占比最多(46.84%);报告者以医务专业人员总计上报(55.95%)较患者上报(41.64%)稍高;报告国家前 5 位分别是美国、加拿大、英国、澳大利亚、巴西,近 5 年以 2020 年上报数量最多,2021 年出现下降趋势,见表 3。

表 3 FAERS 中乌司奴单抗相关 ADE 报告病例基本特征  
Table 3 Primary information of ustekinumab related ADE reported in FAERS

基本信息	分类	ADE 例数	构成比/%
性别/例	男	15 330	38.66
	女	20 885	52.67
	未知	3 435	8.66
年龄/岁	<18	667	1.68
	18~64	18 572	46.84
	≥65	4 160	10.49
	未知	16 251	40.99
报告国家 (前 5 位)	美国	23 007	58.03
	加拿大	5 665	14.29
	英国	4 279	10.79
	澳大利亚	775	1.95
	巴西	708	1.79
报告人	患者	16 509	41.64
	医生	6 444	16.25
	健康专家	6 323	15.95
	其他医务人员	4 967	12.53
	药师	4 451	11.23
	其他	956	2.41
年份	2017 年	5 811	14.66
	2018 年	7 096	17.90
	2019 年	7 774	19.61
	2020 年	11 957	30.16
	2021 年	6 712	16.93
	未知	300	0.76
合计		39 650	

## 2.2 ADE 信号监测结果

对以乌司奴单抗为首要怀疑药品的不良反应信号进行筛除后, 最终获得乌司奴单抗 ADE 信号报告数 38 733 个, 共 496 个信号。对有信号的 PT 按照报告数和信号强度排序, 取前 50 位, 最常见的 ADE 为产品漏用问题、超说明书使用、银屑病等; 相关性较高的 ADE 为接种禁忌、肠道切除术和回肠切除术等, 将检出信号和说明书进行对比, 获得乌司奴单抗多个新的药品不良反应, 见表 4。

## 2.3 各 SOC 的 ADE 信号分类及报告情况

根据 MedDRA 的 SOC 分类, 对有信号的 PT 进行 SOC 分类排序, 共发现有信号的 SOC 22 个, 报告数前 5 位的依次为: 各类损伤、中毒及操作并发症 (38.45%)、感染及侵袭类疾病 (23.13%)、胃肠系统疾病 (8.89%)、皮肤及皮下组织类疾病 (6.82%)、产品问题 (5.68%); 495 个信号中, 信号数前 5 位的依次为感染及侵袭类疾病 (33.47%)、良性和恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) (16.73%)、各种手术及医疗操作 (9.96%)、胃肠系统疾病 (7.37%)、各类损伤和中毒及操作并

症 (7.17%) 等, 见表 5。

## 3 讨论

### 3.1 ADE 发生的基本情况分析

本研究挖掘的乌司奴单抗 ADE 中, 女性患者占多数, 除了考虑疾病男女发生率不同因素外, 是否是该药不良反应的发生具有性别特异性这一点, 目前还未见相关研究。在已知的年龄分布中, 未成年人的报告仅占 1.68%, 考虑与该药虽然有儿童群体使用的研究, 但临床数据仍然较少, 年龄适用范围仍比较局限有关。在报告国家中, 以美国占比最大 (58.03%), 除了地域间对该药认可度和使用率方面的区别, 不排除与发病人种间的差异有关<sup>[9-11]</sup>。在研究数据上报群体方面, 本研究主要由有相关医学背景的专业人士上报 (55.95%), 提示本次研究数据的质量较为可靠。从近 5 年的上报数量中, 2021 年有所下降, 应该和该药广泛使用后大家对其各方面的认知水平不断提高密切相关。

### 3.2 ADE 信号分析

**3.2.1 说明书有记录的 ADE 信号** 乌司奴单抗说明书有 ADE 报告的 SOC 信号大多数在本次研究中被包含, 常见不良反应也具有一致性, 比如感染及侵袭类疾病中的上呼吸道感染、鼻窦炎、蜂窝组织炎; 皮肤及皮下组织类疾病中的剥脱性皮炎、脓疱性银屑病、红皮病型银屑病; 还有一些文献报道的不良反应比如基底细胞癌、皮肤癌等均有报告<sup>[2]</sup>, 一定程度上证明了本研究方法的可靠性。但也有一些和说明书记录存在差异的地方, 比如说明书感染及侵袭类疾病 ADE 最为常见, 而本研究结果中可以看出, 各类损伤、中毒及操作并发症类 ADE 报告数量最多; 其次, 说明书在感染及侵袭类疾病中下呼吸道感染、蜂窝组织炎均为偶见, 而本次研究的结果却发现在该 SOC 信号中其报告数量并不少; 胃肠疾病系统说明书记录的常见不良反应腹泻、恶心、呕吐, 各类神经系统疾病常见的头晕、头痛及全身性疾病及给药部位各种反应中常见的疲乏等在本次挖掘到的数据中都未有信号出现, 提示这些说明书记录的常见不良反应与使用乌司奴单抗的关联性不高, 日常鉴别需仔细排查其他因素。

**3.2.2 新的可疑的 ADE 信号** 本研究还发现说明书未提及的一些新的 SOC, 如良性、恶性及性质不明的肿瘤、各种手术及医疗操作、肝胆系统疾病、各类检查、各类损伤、中毒及操作并发症、肾脏及泌尿系统疾病和生殖系统及乳腺疾病等。说明书虽

表 4 乌司奴单抗报告数和信号强度排名前 50 位的 ADE 信号

Table 4 TOP50 ADE signals of Ustekinumab in descending order of reports and signal intensity

PT (按报告数)	报告数量	95%CI (ROR) 下限	PT (按信号强度)	报告数量	95%CI (ROR) 下限
产品漏用问题	4 696	15.39	接种禁忌*	28	62.90
超说明书使用	4 543	2.64	肠道切除术	404	39.52
银屑病*	2 466	9.86	回肠切除术	20	31.15
克罗恩氏病	2 265	22.37	针管问题	768	22.86
产品使用问题	2 036	5.06	病毒性角膜炎	3	22.70
下呼吸道感染*	1 523	16.83	克罗恩氏病	2 265	22.37
产品给药时间表不当	1 334	3.44	直肠结肠切除术	15	22.28
感染性肺炎*	1 329	2.09	被感染的瘘管	33	22.26
针管问题	768	22.86	小肠切除术	47	21.14
产品存储差错	750	4.49	直肠切除	15	21.13
治疗产品效果下降*	626	7.37	肠造口术	17	19.80
感染*	550	1.88	结肠完全切除术	25	19.32
针头问题	527	8.53	肠道手术	46	17.13
意外暴露于产品	518	2.50	肛门脓肿*	187	16.89
银屑病关节炎	496	6.10	下呼吸道感染*	1 523	16.83
治疗反应减弱*	478	4.49	结肠切除术	178	16.69
蜂窝织炎*	429	4.12	外耳蜂窝织炎	8	15.88
肠道切除术	404	39.52	产品漏用问题	4 696	15.39
输液相关反应*	397	3.16	潜伏性结核*	79	14.94
鼻窦炎*	373	1.88	直肠脓肿	54	14.34
手术	366	3.46	回肠造口术	60	13.87
妊娠过程中暴露	364	2.47	肠病性关节炎	11	12.98
难辨梭状芽胞杆菌感染	306	5.82	肠脓肿	58	12.40
脓肿*	294	10.25	小肠腺癌	8	11.58
器械功能故障	293	2.06	脐周脓肿	4	11.38
肠梗阻	231	2.93	术后脓肿	20	10.59
溃疡性结肠炎	220	2.62	毛发红糠疹	7	10.52
基底细胞癌*	206	5.67	复发性移行细胞癌	3	10.51
肾脏感染	194	4.31	脓肿*	294	10.25
瘘管	190	10.01	脓皮病	15	10.15
呼吸道感染*	189	3.29	多形性腺瘤	4	10.11
肛门脓肿*	187	16.89	瘘管	190	10.01
上呼吸道感染*	184	1.90	银屑病*	2 466	9.86
胆石症	181	3.58	酒精性肝病	10	9.48
结肠切除术	178	16.69	肠狭窄	87	9.20
牙脓肿	165	7.83	腹部脓肿	84	8.86
排便频率增加*	163	2.95	针头问题	527	8.53
憩室炎*	162	2.51	肛瘘感染	6	8.53
药物水平降低*	161	7.49	直肠腺瘤	3	8.48
耳部感染	146	2.68	脓肿破裂	9	8.18
皮肤癌*	143	2.37	注射相关反应*	32	8.15
肝脂肪变性	132	3.66	宫颈锥切	3	8.09
鳞状细胞癌*	127	5.77	粪便钙卫蛋白	3	8.09
葡萄球菌感染	122	1.90	给药系统故障	88	8.01
恶性黑素瘤*	110	3.00	会阴脓肿	13	7.99
局部感染*	107	1.86	液体产品物理问题	99	7.84
器械放置问题	104	3.77	牙脓肿	165	7.83
操作后感染	103	5.35	自我药疗	47	7.62
肝功能检查异常	100	2.57	产品泄漏	91	7.50
液体产品物理问题	99	7.84	药物水平降低*	161	7.49

\*表示说明书中有记录

\* indicates that there is a record in the specification

表 5 SOC 项下乌司奴单抗信号检测  
Table 5 ADE signals of SOC from ustekinumab

SOC	信号数	报告数	报告数构成比/%
产品问题	15	2 199	5.68
代谢及营养类疾病	4	19	0.05
肝胆系统疾病	15	524	1.35
感染及浸染类疾病*	167	8 959	23.13
各类检查	26	554	1.43
各类神经系统疾病*	8	289	0.75
各类损伤、中毒及操作并发症	32	14 891	38.45
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病*	9	765	1.98
各种手术及医疗操作	50	1 653	4.27
各种先天性家族性遗传性疾病	1	3	0.01
呼吸系统、胸及纵隔疾病*	3	9	0.02
精神病类*	1	4	0.01
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	84	1 273	3.29
免疫系统疾病*	3	33	0.09
皮肤及皮下组织类疾病*	15	2 642	6.82
全身性疾病及给药部位各种反应*	7	1 226	3.17
社会环境	5	125	0.32
肾脏及泌尿系统疾病	6	55	0.14
生殖系统及乳腺疾病	5	53	0.14
胃肠系统疾病*	37	3 445	8.89
血管与淋巴管类疾病	2	9	0.02
血液及淋巴系统疾病	1	3	0.01

\*表示说明书中有记录

\* indicates that there is a record in the specification

有记载的 SOC，也发现有新的 ADE 信号出现，比如感染及浸染类疾病中的病毒性角膜炎、肠梗阻、肾脏感染、胆石症、酒精性肝病、阴道瘘、牙脓肿等，虽然报告病例数不多，但 ROR 值提示二者的相关性较大，提醒临床值得注意。

另一个值得注意的是 ADE 信号报告中，产品漏用、针管和针头问题及给药系统问题等产品相关的报告数较大，占总报告的 16.14%，且信号强度相对较高，提示该药品本身问题和给药过程的正确性问题不容忽视。一般在开始使用该药品治疗时，医务人员会协助进行第 1 次注射，后续更多的是患者自己完成给药，因为该药是预充式注射器，平时需要冷藏保存，患者自己给药时需要注意很多细节，比如注射器外观检查、使用操作、注射部位的选择、护理和注射后的注意事项等，这些环节的任何问题都可能导致 ADE 的发生，也提示药师应该在这方面的用药指导和教育上加强跟进。

### 3.2.3 强烈可疑的 ADE 信号 在信号强度 PT 排序

中，接种禁忌的报告数量虽然只有 26 例，但 ROR 最高，说明相关性很强。目前尚无对使用该药存在近期接种过活病毒或活疫苗的患者进行特定研究，药品说明书建议末次使用该药后至少 15 周后方可接种活病毒或活疫苗。同时建议接种部分活疫苗的可能与接受该药治疗的患者有家庭接触者应慎重接种，因为存在家庭接触者排出并传播给患者的潜在风险，具体机制有待进一步研究。在信号强度 PT 排序中银屑病和克罗恩氏病的报告数量和 ROR 值均比较突出，乌司奴单抗的主要治疗人群为银屑病、银屑病关节炎和克罗恩氏病，该现象考虑主要是生物治疗的疗效衰减现象，并非此药真正的 ADE。目前临床应用的生物制剂在治疗的过程中均存在不同程度的疗效衰减的现象<sup>[12]</sup>，提示临床应定期评估，密切监测疗效，及时调整给药方案，如剂量调整、更换治疗方案等。

### 3.3 局限性

真实世界的数据信号挖掘方法有助于确定药物上市后潜在的 ADE 安全问题，在药物安全性评价方面有很多优势。但是，数据挖掘方法在药物安全性评价过程中仍然存在一定的局限性<sup>[13]</sup>。首先，数据挖掘研究所得模型的准确性受数据库质量等多种因素影响，本次研究的 FAERS 数据库是自发呈报系统，因填报人员等客观因素势必存在数据不规范的情况，比如上报信息不全、信息表述不准确及漏报等都会导致无法更精准和细致的对 ADE 信号做出预警<sup>[14]</sup>。其次，尽管我们所用的方法在信号检测时有一些限制条件，但仍不排除有假阳性信号的存在，因此我们挖掘到的药品相关信号只能表明药品与 ADE 之间有统计学关联，不能准确评估和判定其发生频率与药品暴露间存在有因果关系<sup>[15]</sup>，所以临床使用过程中仍需结合实际情况进行人工评价和评估。

### 4 结论

本次基于 FAERS 数据库对乌司奴单抗 ADE 信号进行数据挖掘研究，除了说明书有记录的 ADE 外，提示临床应重视新的主要集中在产品问题，恶性及性质不明的肿瘤，各类损伤、中毒及操作并发症，肝胆系统疾病等的 ADE，说明书未记录的肠脓肿、肾脏感染、胆石症、牙周脓肿等较为常见的不良反应也应引起临床关注。由于乌司奴单抗已进入 2021 版国家医保目录，后期该药用于临床的受益人群势必扩大，而国内对该药以往的用药经验比较有

限, 药物相关 ADE 研究报告较少, 本研究基于真实世界大数据信号挖掘方法提供的药物安全性评价思路将有利于该药在临床的安全使用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Benson J M, Peritt D, Scallan B J, *et al.* Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders [J]. *MAbs*, 2011, 3(6): 535-545.
- [2] 郭静, 尹志强. 优特克单抗(IL-12/IL-23 拮抗剂)治疗银屑病的临床研究进展 [J]. *皮肤科学通报*, 2018, 35(1):62-67.
- [3] 吕超, 于波, 胡小平. 优特克单抗治疗甲银屑病的临床研究进展 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2018, 25(4): 250-252.
- [4] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系: 思考与建议 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(4): 277-283.
- [5] FDA. Questions and answers on FDA's adverse event reporting system (FAERS) [EB/OL]. <https://www.fda.gov/vdrugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>.
- [6] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [7] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416.
- [8] 吴攀, 舒亚民, 何绪成, 等. 基于 FAERS 数据库的司维拉姆和碳酸镧不良事件信号挖掘研究 [J]. *中南药学*, 2022, 20(2): 435-440.
- [9] 丁晓岚, 王婷琳, 沈佚葳, 等. 中国六省市银屑病流行病学调查 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2010, 24(7): 598-601.
- [10] Landells I, Marano C, Hsu M C, *et al.* Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(4): 594-603.
- [11] Fiorentino D, Ho V, Lebwohl M G, *et al.* Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the psoriasis longitudinal assessment registry [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(5): 845-854.
- [12] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物治疗专家共识(2019) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(12): 863-871.
- [13] 吴嘉瑞, 张冰. 试论数据挖掘技术在药品不良反应评价领域的应用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2007(6): 485-487.
- [14] 陈乾, 陈力, 程艺. 基于美国 FAERS 数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测 [J]. *医药导报*, 2020, 39(10): 1366-1374.
- [15] 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.

[责任编辑 高源]