

基于 FAERS 数据库的托法替尼不良事件信号挖掘研究

肖胜伟¹, 朱小丽², 高玲娜², 孙红爽², 杜雪亭^{2*}

1. 南方医科大学深圳医院 药剂科, 广东 深圳 518104

2. 衡水市人民医院 药学部, 河北 衡水 053000

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 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库对托法替尼的不良事件信息进行对比分析, 挖掘其潜在的药品不良反应信号, 以期为临床安全合理用药提供参考依据。**方法** 从 FAERS 数据库中提取 2011—2022 年托法替尼的不良事件报告数据, 利用报告比值比法 (report the odds ratio, ROR) 和比例报告比值法 (proportional report ratio, PRR) 对托法替尼的报告进行数据挖掘。利用国际医学用语词典术语集进行汉化及系统/器官 (system organ class, SOC) 归类得到有效信号。**结果** 纳入的 65 535 份报告中, 女性患者多于男性, 年龄主要集中在 50~75 岁, 上报国家主要为美国; 利用 ROR 和 PRR 法筛选后共得到 545 个信号, 经系统器官分类后主要集中在各类肌肉骨骼及结缔组织病、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位反应、感染及侵染类疾病、呼吸系统、胸及纵膈疾病等, 其中报告数较多的依次为疼痛、关节痛、状态恶化、类风湿性关节炎等, 信号强度依次为硫嘌呤甲基转移酶下降、沮丧、免疫恢复性葡萄膜炎、红细胞沉降率异常等。同时本研究检测到良性、恶性及性质不明的肿瘤、心脏等方面安全信号。**结论** 有效利用 ROR 法和 PRR 法挖掘托法替尼的不良反应信号可为临床用药提供一定的参考, 有利于促进临床合理用药。**关键词:** 托法替尼; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 信号挖掘; 报告比值比法; 比例报告比值法; 各类肌肉骨骼及结缔组织病; 感染及侵染类疾病; 关节痛

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)11-2628-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.036

Signal mining of adverse drug events of tofacitinib based on FAERS database

XIAO Sheng-wei¹, ZHU Xiao-li², GAO Ling-na², SUN Hong-shuang², DU Xue-ting²

1. Department of Pharmacy, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518104, China

2. Department of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Abstract: Objective Adverse event information of tofacitinib was analyzed and compared based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, and potential adverse drug reaction signals of tofacitinib were explored. In order to provide reference for clinical safe and rational drug use. **Methods** Adverse event report data of tofacitinib from 2011 to 2022 were extracted from FAERS database, and proportional report ratio (ROR) and report the odds ratio (ROR) were applied. Effective signals were obtained by sinicization and system organ class (SOC) classification using the International Dictionary of Medical Terms. **Results** Among the 65 535 reports included, female patients were more than male patients, and the age group was mainly between 50 and 75 years old. The reporting countries were mainly the United States. A total of 545 signals were obtained after screening by ROR and PRR methods, which were mainly classified into various musculoskeletal and connective tissue diseases, nervous system diseases, systemic diseases and drug site reactions, infections and infective diseases, respiratory system, chest and mediastinum diseases, etc. Among them, pain, arthralgia, state deterioration, rheumatoid arthritis were the most reported, and the signal intensity was successively decreased thiopurine methyltransferase, depression, immune restorative uveitis, abnormal erythrocyte subsidence rate and so on. At the same time, benign, malignant, and unknown tumors, heart and other safety signals were detected in this study. **Conclusions** In this study, ROR method and PRR method were effectively used to excavate the adverse reaction signals of tofacitinib, which could provide certain reference for clinical drug use and promote rational clinical drug use.

Key words: tofacitinib; FAERS database; signal mining; ROR method; PRR method; musculoskeletal and connective tissue diseases; infectious and infective diseases; joint pain

收稿日期: 2022-08-31

作者简介: 肖胜伟, 男, 硕士, 研究方向为药事管理与临床药学。E-mail: fxxsw16@qq.com

*通信作者: 杜雪亭, 女, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 934437819@qq.com

托法替尼是小分子 Janus 酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂, 于 2012 年 11 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗中重度类风湿性关节炎, 并于 2017 年在中国上市。主要通过 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 1 和 JNK3 的三磷酸腺苷 (ATP) 结合位点作用, 抑制激酶磷酸化, 从而阻断 JNK 途径, 在基因层面降低信号传导转录激活因子 1 (STAT1) 和 STAT1-诱导基因的表达, 抑制有关炎性细胞因子的释放, 发挥抗炎、缓解类风湿性关节炎的作用^[1]。目前, 该药报道的常见不良反应主要包括腹泻、头痛、鼻咽炎、上呼吸道感染等^[2], 但近年来美国、英国、加拿大等国家均提出了托法替尼的严重心脏相关问题、癌症潜在风险以及肺栓塞风险等。

FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 是由 FDA 对上市后药品实施监测的数据库, 该数据库包括了 FDA 收集的所有不良事件和用药错误信息, 为药物上市后的安全性评价和不良事件判定提供了重要的平台^[3]。本研究将对 FAERS 数据库中的托法替尼的安全信号进行数据挖掘, 探讨托法替尼的用药安全, 为临床合理用药提供提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

所有数据均来自于 FAERS 数据库。OpenVigil 2.1 是用于 FAERS 数据库整理、统计、分析和提取

的开放工具, 使用 OpenVigil 2.1 访问 FAERS 数据库, 提取托法替尼 2011 年第 1 季度—2022 年第 1 季度的不良事件报告用于数据挖掘和分析。

1.2 数据处理

限制目标药物通用名和商品名为“tofacitinib”和“xeljanz”, 排除重复和信息不完整的报告, 得到目标药物为“首要怀疑药物”的不良反应报告。不良反应事件和用药错误使用国际医学用语词典的首选术语 (preferred terms, PT) 进行编码, 并按照系统器官分类 (SOC) 进行整理, 排除无法判读、不符合逻辑关系的报告, 最终得到总的不良反应报告数。收集纳入不良反应报告中对应的患者基本信息 (包括性别、年龄、上报年份、上报国家等) 和安全警告信号等。利用 Excel 2007 软件对数据进行筛选、整理、分析等, 去除重复、非药品以及不确定药品名称的数据条目。

1.3 信号检测

目前国内外常见的不良反应信号检测方法主要是比例失衡法, 包括报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比法 (relative reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信度递进神经网络法、伽玛泊松分布缩减法等。本研究采用 ROR 法和 PRR 法进行数据挖掘, 这 2 种方法均依据 4 个表法, 计算方法参照以往研究^[4]。检测标准: (1) 报告数 ≥ 3 例; (2) ROR 值的 95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 ; (3) PRR 值 > 2 ; (4) $\chi^2 \geq 4$ 。计算公式见表 1。

表 1 ROR 法和 PRR 法计算公式

Table 1 Calculation formula of ROR method and PRR method

方法	计算公式	参数
ROR 法	$ROR = (ad) / (bc)$ $95\%CI = \exp(\ln ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	a 为目标药物的目标不良反应报告数 b 为目标药物其他不良反应报告数 c 为其他药物的目标不良反应报告数 d 为其他药物其他不良反应报告数
PRR 法	$PRR = a / (a+b) / [c / (c+d)]$ $95\%CI = \exp(\ln PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$	

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

经过处理后, 共得到首要怀疑药物为托法替尼的不良反应报告 65 535 份, 经 ROR 和 PRR 法检测, 含 545 个托法替尼不良反应信号。在这些患者中, 女性患者多于男性, 年龄除 11 255 份未知外, 集中在 18~64 岁, 并且主要集中在 50~75 岁的中

老年人, 上报国家主要集中在美国, 2017—2021 年等上报者居多。其中严重不良事件报告的有 7 813 份, 以“住院或住院时间延长”为主, 共 5 416 例, 死亡 1 526 例, 导致残疾 548 例, 危及生命 293 例, 见表 2。

2.2 信号分类结果

2.2.1 托法替尼不良反应信号分类和报告数 以

表 2 托法替尼不良反应报告基本信息

Table 2 Basic information of tofacitinib adverse reaction report

用药信息分类	报告数/份	构成比/%
性别	男	12 692
	女	50 707
	未知	2 136
年龄	<18 岁	206
	18~64 岁	31 758
	65~79 岁	19 089
	≥80	3 227
	未知	11 255
国家	美国	56 257
	加拿大	5 262
	日本	937
	阿根廷	821
	其他	2 258
	报告年份	2011 年
	2012 年	4
	2013 年	685
	2014 年	930
	2015 年	1 819
	2016 年	4 126
	2017 年	7 433
	2018 年	11 723
	2019 年	12 459
	2020 年	10 425
	2021 年	10 644
	2022 年	5 286

ROR 法和 PRR 法共检测出 545 个信号，采用国际医学用语词典的 PT 和 SOC 分类对不良反应进行统计和整理，托法替尼共累及 20 个系统，其中各类肌肉骨骼及结缔组织病、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵袭类疾病居于

上报数的前 4 位，各类肌肉骨骼及结缔组织病的上报数和信号数均居于首位，见图 1。

2.2.2 不良反应报告数检测 报告率较高的不良反应信号为疼痛、关节痛、状态恶化、类风湿性关节炎等。其中导致疼痛例数最多，共 8 836 例，见图 2。

2.2.3 不良反应信号强度检测 不良反应信号强度排名前 20 的信号分别为硫嘌呤甲基转移酶下降、沮丧、免疫恢复性葡萄膜炎、红细胞沉降率异常、天气变化敏感性等，见表 3。

2.2.4 心脏问题和癌症风险信号检测 近年来心脏问题和癌症受到广泛关注，利用 ROR 法和 PRR 法检测到的肿瘤和心脏相关信号见表 4，其中肿瘤相关信号中皮肤乳头状瘤报告数最多，其次为肢体肿块、肺腺癌、胆囊腺癌。信号强度最强的为胆囊腺癌，其次为恶性息肉、复发性眼眶肿瘤、假息肉等。心脏相关信号仅检测到肥厚型心肌病、心脏病引起的水肿、窦性疾病、心包炎等，其中窦性疾病频数最高，心脏病引起的水肿信号强度最强。

2.2.5 严重感染风险信号检测 托法替尼常见的严重不良反应还包括严重感染，本研究检测到报告数前 20 位的感染信号见表 5，其中带状疱疹报告数最多，其次为尿路感染、流行性感冒、上呼吸道感染、下呼吸道感染、病毒性感染等。此外，报告数前 20 位中包括结核菌素检测呈阳性，结核病、结核分枝杆菌复合群阳性等结核相关信号。

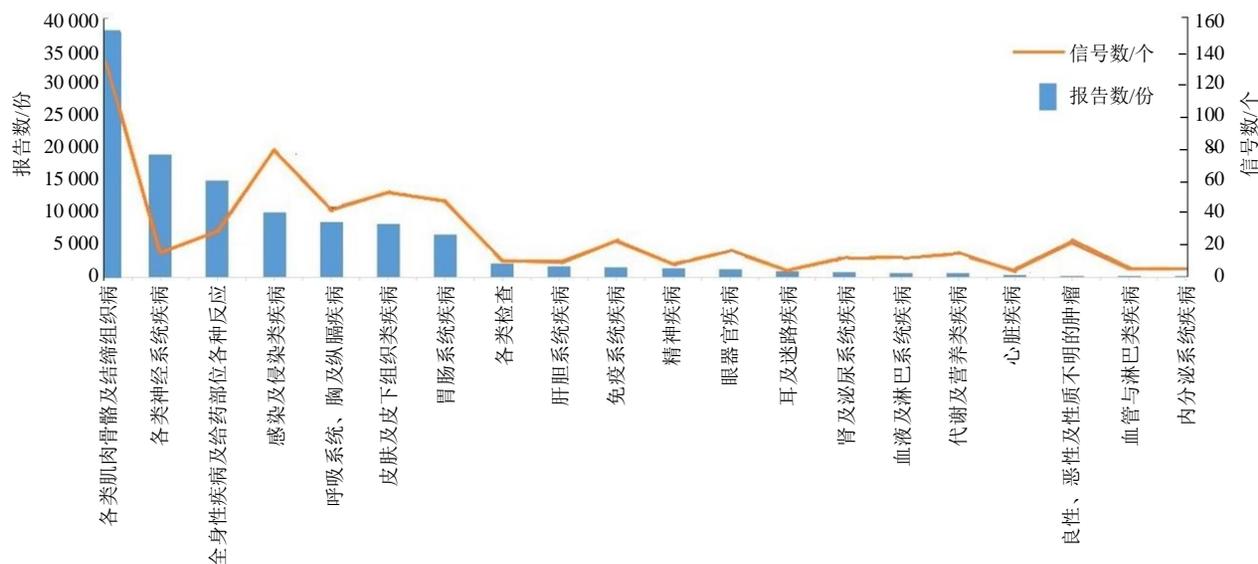


图 1 托法替尼不良反应报告数和信号分类

Fig. 1 Number and classification of reports of tofacitinib adverse reactions

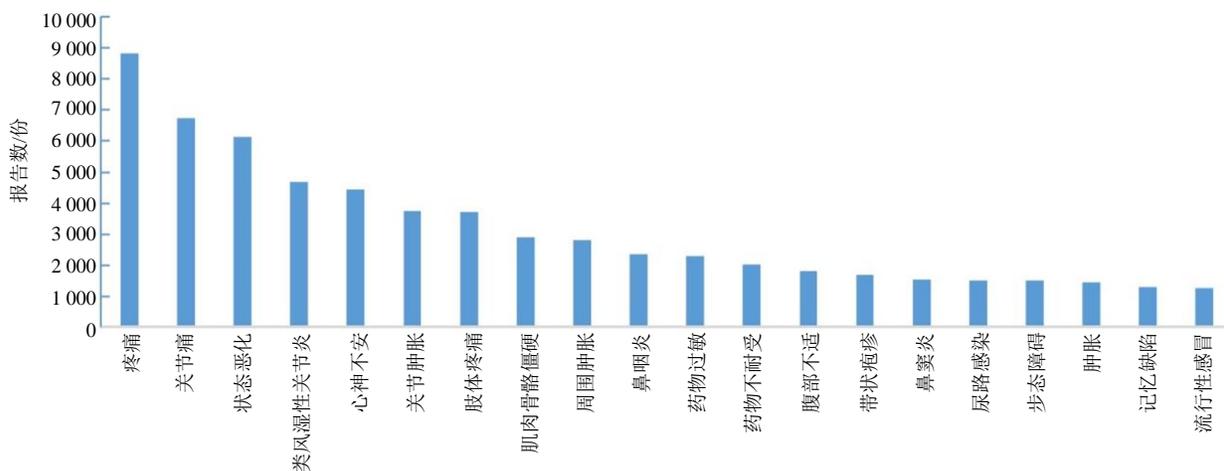


图 2 托法替尼不良反应报告率高的安全信号

Fig. 2 Safety signals with high adverse reactions reporting rate of tofacitinib

表 3 托法替尼不良反应信号强度排名前 20 的信号

Table 3 Top 20 signal intensity of tofacitinib adverse reactions

不良反应信号 (PTs)	频次	PRR (χ^2)	ROR (95%CI 下限)
硫嘌呤甲基转移酶下降	11	1 170.608 (975.102)	1 170.749 (151.144)
沮丧	422	273.834 (32 029.568)	275.096 (229.671)
免疫恢复性葡萄膜炎	7	248.311 (445.082)	248.330 (64.213)
红细胞沉降率异常	214	77.461 (9 303.391)	77.640 (65.095)
天气变化敏感性	597	66.596 (23 688.455)	67.025 (60.496)
关节松弛	45	65.601 (1 730.914)	65.632 (45.265)
结节性骨关节炎	44	61.611 (1 623.109)	61.640 (42.52)
C 反应蛋白异常	384	60.451 (14 281.442)	60.701 (53.546)
胆囊腺癌	11	50.896 (330.718)	50.902 (24.813)
滑膜炎	1 204	48.150 (38 255.332)	48.778 (45.553)
滑膜疾病	55	45.372 (1 642.058)	45.399 (33.108)
肘部畸形	30	40.930 (815.171)	40.943 (26.871)
吻合口溃疡	11	37.762 (263.823)	37.766 (18.982)
乙型肝炎病毒试验阳性	42	37.560 (1 077.631)	37.576 (26.431)
持久性隆起性红斑	7	37.247 (156.802)	37.249 (15.75)
非酒精性脂肪肝	28	35.056 (671.207)	35.066 (22.876)
手畸形	436	28.963 (9 232.429)	29.097 (26.168)
类风湿性肺病	72	27.171 (1 424.889)	27.191 (20.989)
手腕畸形	40	27.113 (780.882)	27.125 (19.168)
无染色体细菌感染	3	26.605 (40.273)	26.606 (7.508)

3 讨论

3.1 托法替尼相关信号

本研究利用 ROR 法和 PRR 法对托法替尼的不良反应进行分析,共获得 545 个信号,主要集中在肌肉骨骼及结缔组织病、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵袭类疾病及呼吸系统、胸及纵膈疾病等方面。患者的年龄分布主要分布在 18~79 岁,并集中于 50~75 岁的中老年人,可能与老年患者肝肾功能减退,药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄均受影响有关。女性不

良反应的报告数多于男性,推测可能与流行病学调查的类风湿性关节炎多见于中年女性有关^[5]。本研究中年龄 < 18 岁的不到 1%,可能与托法替尼说明书中提到在儿童中安全性与有效性尚未确立有关。

在 65 535 份报告中,频数最多的为疼痛,其次为关节痛,提示托法替尼引起的疼痛和关节痛应为托法替尼应用后临床应用关注的重点。此外,状态恶化、心神不安、记忆缺陷等,鼻咽炎、鼻窦炎、流行性感冒等呼吸系统疾病以及带状疱疹、尿路感染等也应重点关注。

表 4 托法替尼肿瘤和心脏疾病不良反应信号

Table 4 Tumor and heart disease adverse reactions signals of tofacitinib

	SOC	频次	ROR (95%CI 下限)	PRR (χ^2)	说明书是否提及	
良性、恶性及性质不明的肿瘤	肺腺癌	25	2.332 (1.569)	2.332 (17.317)	是	
	小细胞肺癌转移	4	3.326 (1.229)	3.326 (4.237)	是	
	转移性支气管癌	3	4.497 (1.416)	4.497 (4.806)	否	
	胆囊腺癌	11	50.902 (24.813)	50.896 (330.718)	否	
	神经瘤	6	3.379 (1.499)	3.378 (7.549)	否	
	耳肿瘤	5	5.217 (2.126)	5.217 (12.441)	否	
	恶性耳肿瘤	4	5.676 (2.076)	5.676 (10.49)	否	
	浸润性小叶性乳腺癌	5	3.245 (1.333)	3.244 (5.496)	是	
	大肠腺癌	4	5.912 (2.16)	5.912 (11.125)	否	
	肛门鳞状细胞癌	3	4.561 (1.436)	4.561 (4.922)	否	
	眼内黑色素瘤	4	4.529 (1.665)	4.528 (7.409)	是	
	复发性眼眶肿瘤	3	13.303 (4.006)	13.302 (20.306)	否	
	喉肿瘤	4	9.254 (3.331)	9.254 (19.969)	否	
	甲状腺髓样癌	4	4.73 (1.737)	4.730 (7.948)	否	
	皮脂腺癌	13	2.502 (1.443)	2.502 (10.017)	是	
	皮肤神经内分泌癌	10	2.793 (1.491)	2.793 (9.523)	否	
	皮肤乳头状瘤	60	4.302 (3.323)	4.300 (142.878)	否	
	梭状肉瘤	3	4.695 (1.477)	4.695 (5.165)	否	
	心脏疾病	肢体肿块	28	4.886 (3.345)	4.885 (79.008)	否
		恶性息肉	10	23.137 (11.676)	23.135 (156.092)	否
假息肉		8	9.255 (4.493)	9.254 (46.79)	否	
肥厚型心肌病		16	2.769 (1.686)	2.769 (15.923)	否	
心脏病引起的水肿		3	5.701 (1.784)	5.701 (6.994)	否	
窦性心脏病		299	4.349 (3.873)	4.338 (735.245)	否	
心包炎		80	2.466 (1.976)	2.465 (66.653)	否	

表 5 托法替尼感染信号报告数前 20 位

Table 5 Top 20 infection signal reports of tofacitinib

	SOC	频次	ROR (95%CI 下限)	PRR (χ^2)	说明书是否提及
	带状疱疹	1 695	9.309 (8.855)	9.156 (11 355.894)	是
	尿路感染	1 509	2.802 (2.661)	2.772 (1 674.319)	是
	流行性感	1 251	3.736 (3.529)	3.698 (2 386.476)	否
	上呼吸道感染	798	5.523 (5.142)	5.483 (2 782.279)	是
	下呼吸道感染	399	2.936 (2.657)	2.927 (491.542)	否
	病毒性感染	316	2.890 (2.584)	2.883 (377.086)	是
	局部感染	314	4.084 (3.648)	4.074 (698.958)	否
	耳部感染	276	3.419 (3.032)	3.411 (453.879)	否
	真菌感染	267	2.189 (1.939)	2.185 (167.231)	是
	结核菌素检测呈阳性	208	21.834 (18.806)	21.787 (3 407.174)	否
	肾脏感染	201	2.957 (2.57)	2.952 (250.785)	否
	呼吸道感染	200	2.480 (2.155)	2.476 (170.722)	否
	肺部感染	186	2.508 (2.169)	2.505 (163.003)	否
	结核病	182	3.716 (3.205)	3.710 (345.753)	是
	结核分枝杆菌复合群阳性	177	22.846 (19.42)	22.804 (3 021.099)	否
	齿根尖感染	170	4.180 (3.586)	4.174 (391.963)	否
	病毒性上呼吸道感染	153	8.857 (7.51)	8.844 (975.681)	否
	眼部感染	106	3.030 (2.498)	3.027 (138.016)	否
	艰难梭菌感染	102	2.034 (1.672)	2.033 (51.552)	否
	念珠菌感染	99	2.148 (1.76)	2.147 (58.367)	否

3.2 托法替尼相关心脏和癌症信号

近几年,多个国家发布风险提示托法替尼治疗的患者出现严重心脏相关问题和癌症的风险增加。本研究检测到了托法替尼相关肿瘤及心脏相关信号,其中良性、恶性及性质不明的肿瘤共 217 份,其中说明书中提及的恶性肿瘤中肺癌和乳腺癌均已检测到,并检测到眼内黑色素瘤等恶性黑色素瘤,支气管癌、胆囊腺癌、耳肿瘤、喉肿瘤、甲状腺髓样癌等说明书未提及的恶性肿瘤等。但未检测到胃癌、肾细胞癌、前列腺癌、淋巴瘤等说明书中提及需长期研究观察到的恶性肿瘤。有研究表明,托法替尼不增加患者发生恶性肿瘤的风险^[6],但由于长期经验有限,提示我们对托法替尼引起的恶性肿瘤风险仍需密切关注。

加拿大发布关于评估托法替尼的严重心脏问题包括心脏病发作、中风或心血管病死亡,欧洲药品管理局和 FDA 均发布警示信息,使用托法替尼 10 mg, 2 次/d 治疗的类风湿关节炎患者肺血栓和死亡的风险增加。本研究检测到托法替尼心脏相关信号共 398 份,其中频数最多的为窦性心脏病,其次为心包炎、肥厚型心肌病等,提示使用托法替尼会增加心脏病发生风险,但托法替尼说明书中均未提及心脏相关不良反应,且在托法替尼安全性研究中显示托法替尼不增加心血管事件发生率^[7],不排除此前相关研究的样本量和观察时间限制,没有发现托法替尼与心脏相关不良反应的相关性,因此需进一步研究托法替尼是否会增加患者心脏病发生风险等。同时,既往有基于 FDA 不良事件报告系统数据的真实世界研究表明 JNK 抑制剂与血栓栓塞事件有统计学关联^[8],具有一定的提示作用,但也有研究表明,低剂量 JNK 抑制剂并不显著增加心血管不良事件的风险,高剂量则有增加血栓事件发生的风险^[9],临床医生在具有血栓风险的患者中使用托法替尼前应充分评估获益或风险等。

3.3 感染、肌肉骨骼及结缔组织病等相关信号

托法替尼引起的感染风险信号中,带状疱疹报告数最多,有研究表明,使用托法替尼后带状疱疹发生率明显升高,其中 90.2% 患者表现为单一皮节病变^[10]。同时,有研究发现东北亚地区、年龄、吸烟、基线糖皮质激素剂量、托法替尼剂量为带状疱疹发生的危险因素^[11],因此应建议有带状疱疹危险因素的患者在使用托法替尼前应接种带状疱疹疫苗。尿路感染、流行性感冒、上呼吸道感染、下呼

吸道感染等,与说明书中常见的严重感染为肺炎、带状疱疹、泌尿系感染等基本一致,有临床试验和安全性研究显示托法替尼感染危险因素包括年龄、合并糖尿病、糖皮质激素剂量、托法替尼剂量等^[2]。因此,在应用托法替尼治疗过程中应密切监测患者症状、体征及感染指标等。此外,托法替尼不良反应还包括播散性结核,在本次研究中报告数前 20 位信号中也包括结核菌素检测呈阳性、结核病、结核分枝杆菌复合群阳性等,提示使用托法替尼会增加人体患结核的风险。建议在应用托法替尼前进行结核筛查,对于有潜伏性结核患者在应用前先预防性应用抗结核药物至少 1 个月,首选异烟肼^[12],并在托法替尼应用过程中定期进行监测。

在各类肌肉骨骼及结缔组织病方面,检测到关节痛、类风湿性关节炎、肌肉骨骼僵硬等报告数最多,说明托法替尼会引起肌肉骨骼及结缔组织病,与说明书中基本吻合,提示托法替尼在治疗疾病时可能会引起原有疾病加重并引起重视等。在各类神经系统疾病方面以疼痛、心神不安、步态障碍、记忆缺陷等频数最高,在应用托法替尼进行治疗时应密切关注患者神经方面不良反应。此外,本研究还检测到全身性疾病及给药部位反应、呼吸系统、胸及纵膈疾病、胃肠系统等安全信号,提示在托法替尼治疗过程中需更多关注不良反应发生情况,以识别可能导致托法替尼不良反应的危险因素。

3.4 信号检测的局限性

本研究尚具有一定的局限性,如未考虑药物相互作用及疾病本身对安全信号的影响。此外,统计的 FAERS 数据库不良反应报告存在低报漏报、内容不完整等情况^[13],可能导致结果偏倚。同时,PRR 法和 ROR 法检测到的不良反应信号只能表明药品与不良反应信号有统计学关联,仅具提示作用,明确的因果关系还需要进一步研究和评估。

综上所述,本次研究对 2011—2022 年 FAERS 数据库中托法替尼不良反应报告进行分析,利用比例失衡法中 ROR 和 PRR 法对托法替尼不良事件数据挖掘,数据与说明书较一致,证明本研究的可靠性,为临床安全用药提供参考。本次研究的结果可促进托法替尼警戒信号的深入研究,有利于临床合理用药,提高托法替尼的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 杨玉慧,许秀丽,张波. 治疗类风湿性关节炎新药托法

- 替布 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 53-56.
- [2] Cohen S, Radominski S C, Gomez-Reino J J, *et al.* Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 2924-2937.
- [3] 刘玉玲, 郑淑芬, 钟诗龙. 基于 FDA 不良事件报告系统度拉糖肽安全信号的检测与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(22): 2328-2333.
- [4] 郑淑芬, 钟诗龙. SGLT2 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价 [J]. 中国药房, 2021, 32(8): 986-990.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [6] Manerio J R, Souto A, Gomez-Reino J J. 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.
- [7] Xie W, Huang Y, Xiao S, *et al.* Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(8): 1048-1054.
- [8] 刘洁, 汤正波. JAK 抑制剂与血栓栓塞事件之间的关联性分析—基于 FDA 不良事件报告系统数据的真实世界研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(10): 1046-1050.
- [9] 疏金玲, 张玲玲, 魏伟. 酪氨酸激酶抑制剂治疗类风湿关节炎研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(9): 713-720.
- [10] Cohen S B, Tanaka Y, Mariette X, *et al.* Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: A comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme [J]. *RMD Open*, 2020, 6(3): e001395.
- [11] Winthrop K L, Curtis J R, Lindsey S, *et al.* Herpes zoster and tofacitinib: Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(10): 1960-1968.
- [12] Singh J A, Saag K G, Bridges Jr S L, *et al.* 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2016, 68(1): 1-25.
- [13] Alomar M, Tawfmiq A M, Hassan N, *et al.* Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: Current status, challenges and the future [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020, 11: 2042098620938595.

[责任编辑 高源]