

基于 FAERS 数据库的格菲妥单抗不良事件信号挖掘

马珍珍¹, 陈刚², 江慧¹, 凌涛¹, 陈星^{1*}

1. 江苏省人民医院宿迁医院 药学部, 江苏 宿迁 223800

2. 东台市人民医院 药学科, 江苏 盐城 224200

摘要: **目的** 挖掘和分析格菲妥单抗的药品不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2004 年第 1 季度—2025 年第 3 季度格菲妥单抗不良事件数据, 采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比 (PRR) 法进行目标信号挖掘。**结果** 最终筛选以格菲妥单抗为主要怀疑药物的不良事件案例 1 876 份, 涉及目标人群为 977 例, 共获得 487 个不良事件信号, 符合 2 种检测方法的不良事件信号 75 个。其中男性多于女性。具有严重结局的不良事件 (导致住院或住院延长、死亡、危及生命、残疾) 报告占比为 64.48%。发生频次较高的阳性不良事件包括细胞因子释放综合征、发热、中性粒细胞减少症、COVID-19 等。信号较强的阳性不良事件包括肿瘤反应、细胞因子释放综合征、高热、播散型结核、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征等。其中感染性休克、播散型结核和小肠结肠炎等说明书未收录。**结论** 挖掘的格菲妥单抗相关不良事件信号与说明书基本一致, 除了细胞因子释放综合征、肿瘤反应和神经系统相关的常见不良反应之外, 应警惕其导致的各类感染情况, 密切监测患者感染进展。

关键词: 格菲妥单抗; 报告比值比; 比例报告比; 细胞因子释放综合征; 肿瘤反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)12-3181-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.035

Mining of drug events singals of glofitamab based on FAERS database

MA Zhenzhen¹, CHEN Gang², JIANG Hui¹, LING Tao¹, CHEN Xing¹

1. Department of Pharmacy, Jiangsu Province Suqian Hospital, Suqian 223800, China

2. Department of Pharmacy, Dongtai People's Hospital, Yancheng 224200, China

Abstract: **Objective** To explore and analyze adverse drug event signals of glofitamab, and provide reference for safe clinical use. **Methods** Adverse drug events data for glofitamab was collected from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2025 in the FAERS database. Signal mining was conducted using ROR and PRR methods. **Results** A total of 1 876 adverse drug event cases with glofitamab as the main suspected drug were finally screened out, involving 977 target individuals. A total of 487 adverse drug event signals were obtained, among which 75 adverse drug event signals met the criteria of both detection methods. Males outnumbered females. Reports of adverse drug events with serious outcomes (including hospitalization or prolonged hospitalization, death, life-threatening events, and disability) accounted for 64.48% of the total. Frequently reported positive adverse drug events included cytokine release syndrome, fever, neutropenia, and COVID-19, etc. Strong adverse drug events signals included tumor flare reaction, cytokine release syndrome, hyperpyrexia, disseminated tuberculosis, and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, etc. Notably, septic shock, disseminated tuberculosis, and enterocolitis, etc were not listed in the drug prescribing information. **Conclusion** Overall, the identified adverse drug event signals of glofitamab are largely consistent with the drug label. In addition to common adverse reactions such as cytokine release syndrome, tumor flare and neurological events, special vigilance should be maintained against various types of infections induced by the treatment as well as the progression of infections in patients.

Key words: glofitamab; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; cytokine release syndrome; tumor flare reaction

弥漫性大B细胞淋巴瘤是一种常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤, R-CHOP 免疫化疗方案 (利妥昔单

抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 是其标准一线治疗方法^[1-2]。在及时干预的情况下, 大

收稿日期: 2025-10-14

作者简介: 马珍珍, 主管药师。E-mail: mzz1079238083@163.com

*通信作者: 陈星 E-mail: nanjingchenxing@126.com

部分患者可被治愈, 但仍有 30%~40% 的患者对一线治疗不敏感 (原发耐药) 或治疗后复发^[3]。不同于传统的化疗和靶向药, 格菲妥单抗是一种创新型人源化双特异性抗体, 也称 T 细胞促进剂, 能够同时靶向 CD20 和 CD3 激活 T 细胞并释放杀死癌细胞的细胞毒性蛋白, 实现了对癌细胞高效、精准的清除^[4-5]。2023 年, 格菲妥单抗先后在加拿大、美国、欧盟获批上市。基于迫切的临床需求, 同年年底格菲妥单抗便在中国上市, 应用于既往接受过至少两线系统性治疗的复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 这也是我国首个获批的双抗药物^[6]。2025 年 5 月, 格菲妥单抗注射液新适应证在我国获批, 联合吉西他滨与奥沙利铂用于治疗不适合自体造血干细胞移植的复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型成人患者。

格菲妥单抗为历经多线治疗失败的复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者带来全新的希望, 随之而来的还有各类严重不良反应等临床挑战。本研究通过检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中的数据, 对格菲妥单抗不良事件进行信号挖掘, 分析其在真实世界中不良事件的发生情况, 以期临床安全用药提供相关参考和依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与提取

本研究的原始资料来源于 FAERS 数据库中格菲妥单抗的相关不良事件报告。提取以格菲妥单抗英文通用名 “glofitamab” 和商品名 “Columvi” 为首要怀疑药品的不良事件报告。数据提取时间为 2004 年第 1 季度—2025 年第 3 季度。采用《国际医学用语词典 (27.0 版)》(MedDRA 27.0) 中的首选语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对不良事件进行规范化描述和分类。

1.2 数据处理与挖掘

描述性分析: 描述格菲妥单抗的不良事件报告的例数, 患者基本人口学特征、上报人群、转归情况等。统计方法: 本研究采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比 (PRR) 法进行信号检测。

基于比值失衡的四格表, ROR 计算公式如下:

$$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$$

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$

$$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$$

PRR 的计算公式如下:

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}$$

$$95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}}$$

其中, a 为目标药物的目标不良事件报告数, b 为目标药物的其他不良事件报告数, c 为其他药物的目标不良事件报告数, d 为其他药物的其他不良事件报告数。信号判断的标准如下: (1) ROR 法: $a \geq 3$; ROR 值的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个信号; (2) PRR 法: $a \geq 3$; PRR 值的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个信号。本研究采用 Microsoft Excel 2024 软件进行数据计算、PT 规范性编码及统计分析。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本特征

FAERS 数据库共检索并筛选出以格菲妥单抗为首要怀疑药物的不良事件 977 例。其中男性 511 例 (52.31%), 女性 329 例 (33.67%), 未知 137 例 (14.02%)。上报人群中, 医师 (57.83%) 占据主导地位, 其余为消费者 (26.00%)、其他健康专家 (8.49%) 和药师 (7.27%), 见表 1。

2.2 格菲妥单抗不良事件信号挖掘结果

挖掘格菲妥单抗相关的不良事件报告, 共获得 487 个不良事件信号, 符合 2 种检测方法的信号共 75 个。由于“死亡”的原因比较复杂, 因此暂不列入信号统计范围。此外, “无不良事件”、属适应证“复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤”等报告不属于药物的不良反应, 故不纳入分析。阳性不良事件报告例数排名前 30 位的风险信号见表 2。由表 2 可知, 发生频次较高的 PT 包括细胞因子释放综合征、发热、中性粒细胞减少症、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征、新型冠状病毒感染 (COVID-19)、感染性肺炎等。其中丙氨酸氨基转移酶升高、感染性休克、天门冬氨酸氨基转移酶升高、呼吸衰竭、血胆红素升高和血乳酸脱氢酶升高等 PT 未收录于药品说明书中。

格菲妥单抗强度排名前 30 位的阳性风险信号

表 1 格菲妥单抗相关不良事件报告的基本信息
Table 1 Basic information on adverse event reports related to glofitamab

类别		报告数	构成比/%
性别	女性	329	33.67
	男性	511	52.31
	未知	137	14.02
年龄/岁	<18	8	0.82
	18~64	325	33.26
	65~85	355	36.34
	>85	14	1.43
	未知	275	28.15
上报人群	医师	565	57.83
	消费者	254	26.00
	药师	71	7.27
	其他健康专家	83	8.49
	未知	4	0.41
结局	死亡	317	32.45
	致残	1	0.10
	住院治疗或住院时间延长	270	27.63
	危及生命	42	4.30
	其他	347	35.52
上报年份	2019	2	0.20
	2020	19	1.94
	2021	18	1.84
	2022	77	7.88
	2023	177	18.12
	2024	370	37.87
	2025	314	32.14

见表 3。PT 以燃瘤反应、细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征、高热、播散型结核、肿瘤溶解综合征等信号较强。其中播散型结核、低丙种球蛋白血症、器官衰竭、真菌性肺炎等 PT 说明书未明确收录。

2.3 格菲妥单抗相关不良事件累及的 SOC

本研究共挖掘到的 75 个不良事件阳性信号，涉及 1 876 例报告，24 个 SOC，见表 4。累计报告数较多的 SOC 为全身性疾病及给药部位反应、感染及侵染类疾病、免疫系统疾病、各项检查、血液及淋巴系统疾病等。

3 讨论

在格菲妥单抗的 NP30179 研究中，145 例受试患者有 70 例（48%）出现了严重不良反应，其中≥2%的受试者发生了细胞因子释放综合征、COVID-19 感染、败血症和燃瘤反应；5%的患者出现由 COVID-19 感染（3.4%）、脓毒症（1.4%）和谵妄（0.6%）导致的致死性不良反应等^[7]。提示医生在临床应用格菲妥单抗时，需高度重视患者的各类不良反应的发生情况。另外，在 1 项国内的格菲妥单抗多中心、开放标签、I 期研究显示，30 例入组患者（27 例接受≥1 剂格菲妥单抗，3 例单独接受奥比妥单抗预防治疗并停药）中最常见的不良事件是细胞因子释放综合征（63.3%）、贫血（56.7%）和白细胞计数减少（53.3%）^[8]。尽管最终数据与 NP30179 研究报告相似，但样本量仍然是缺乏的。为进一步了解该药在真实世界中的不良反应发生情况，本研究基于权威数据库 FAERS 系统对格菲妥单抗的不良事件进行深度挖掘和分析，以完善安全性评估，指

表 2 格菲妥单抗相关不良事件报告例数排名前 30 位的 PT
Table 2 Top 30 PT in terms of the number of reported adverse events related to glofitamab

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
细胞因子释放综合征	221	免疫系统疾病	518.58 (450.21~597.34)	457.61 (99 081.23)
疾病进展	110	全身性疾病及给药部位各种反应	33.06 (27.26~40.08)	31.18 (3 215.66)
死亡	92	全身性疾病及给药部位各种反应	3.66 (2.97~4.51)	3.53 (168.96)
发热	75	全身性疾病及给药部位各种反应	7.43 (5.89~9.36)	7.17 (400.25)
中性粒细胞减少症	34	血液及淋巴系统疾病	8.51 (6.06~11.95)	8.38 (221.34)
无不良事件	32	全身性疾病及给药部位各种反应	5.92 (4.17~8.39)	5.83 (128.45)
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	32	各类神经系统疾病	225.50 (158.77~320.26)	221.67 (6 974.26)
COVID-19	31	感染及侵染类疾病	6.00 (4.21~8.56)	5.92 (127.01)
感染性肺炎	31	感染及侵染类疾病	3.02 (2.12~4.31)	2.99 (41.32)
感染	24	感染及侵染类疾病	5.67 (3.79~8.48)	5.61 (91.06)
贫血	23	血液及淋巴系统疾病	4.00 (2.65~6.03)	3.96 (51.03)
血小板计数降低	20	各类检查	6.30 (4.05~9.78)	6.24 (88.11)

表 2 (续)

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
血小板减少症	18	血液及淋巴系统疾病	5.44 (3.42~8.66)	5.40 (64.64)
燃瘤反应	17	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	886.07 (545.56~1 439.09)	878.05 (14 435.97)
丙氨酸氨基转移酶升高*	15	各类检查	8.22 (4.94~13.66)	8.16 (94.32)
感染性休克*	14	感染及侵染类疾病	10.86 (6.42~18.37)	10.78 (124.30)
高热	13	全身性疾病及给药部位各种反应	112.30 (65.01~193.98)	111.53 (1 418.35)
脓毒症	11	感染及侵染类疾病	3.26 (1.80~5.89)	3.24 (17.09)
天门冬氨酸氨基转移酶升高*	11	各类检查	7.00 (3.87~12.67)	6.97 (56.24)
输液相关反应	11	各类损伤、中毒及操作并发症	5.65 (3.12~10.22)	5.62 (41.84)
发热性中性粒细胞减少症	10	血液及淋巴系统疾病	5.06 (2.72~9.43)	5.04 (32.44)
肿瘤溶解综合征	10	代谢及营养类疾病	39.72 (21.33~73.98)	39.52 (374.92)
白细胞计数降低	10	各类检查	3.07 (1.65~5.72)	3.06 (13.89)
复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	10	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	167.47 (89.79~312.35)	166.58 (1 636.11)
COVID-19 肺炎	9	感染及侵染类疾病	24.89 (12.93~47.93)	24.78 (205.21)
呼吸衰竭*	9	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4.04 (2.10~7.78)	4.03 (20.50)
血胆红素升高*	8	各类检查	9.76 (4.87~19.55)	9.72 (62.61)
血乳酸脱氢酶升高*	8	各类检查	16.61 (8.29~33.28)	16.55 (116.83)
神经毒性	7	各类神经系统疾病	14.03 (6.68~29.48)	13.98 (84.36)
带状疱疹	7	感染及侵染类疾病	4.02 (1.91~8.45)	4.01 (15.82)

*为格非妥单抗说明书未收录的不良事件。

* Represents adverse events not included in the instructions of glofitamab.

表 3 格非妥单抗信号强度排名前 30 位的风险信号

Table 3 Top 30 risk signals in terms of glofitamab signal strength

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
燃瘤反应	17	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	886.07 (545.56~1 439.09)	878.05 (14 435.97)
细胞因子释放综合征	221	免疫系统疾病	518.58 (450.21~597.34)	457.61 (99 081.23)
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	32	各类神经系统疾病	225.50 (158.77~320.26)	221.67 (6 974.26)
复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	10	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	167.47 (89.79~312.35)	166.58 (1 636.11)
高热	13	全身性疾病及给药部位各种反应	112.30 (65.01~193.98)	111.53 (1 418.35)
播散型结核*	3	感染及侵染类疾病	40.44 (13.02~125.59)	40.37 (115.03)
肿瘤溶解综合征	10	代谢及营养类疾病	39.72 (21.33~73.98)	39.52 (374.92)
巨细胞病毒感染再激活	4	感染及侵染类疾病	34.57 (12.95~92.26)	34.50 (129.95)
低丙种球蛋白血症*	6	免疫系统疾病	34.04 (15.27~75.91)	33.93 (191.57)
疾病进展	110	全身性疾病及给药部位各种反应	33.06 (27.26~40.08)	31.18 (3 215.66)
器官衰竭*	4	全身性疾病及给药部位各种反应	31.03 (11.63~82.80)	30.96 (115.86)
COVID-19 肺炎	9	感染及侵染类疾病	24.89 (12.93~47.93)	24.78 (205.21)
低磷血症	5	代谢及营养类疾病	22.71 (9.44~54.64)	22.65 (103.39)
真菌性肺炎*	3	感染及侵染类疾病	21.85 (7.04~67.84)	21.82 (59.54)
小肠结肠炎*	3	胃肠系统疾病	18.53 (5.97~57.52)	18.50 (49.63)
血乳酸脱氢酶升高*	8	各类检查	16.61 (8.29~33.28)	16.55 (116.83)
高转氨酶血症*	3	肝胆系统疾病	16.33 (5.26~50.69)	16.30 (43.07)
神经毒性	7	各类神经系统疾病	14.03 (6.68~29.48)	13.98 (84.36)
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	3	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	13.66 (4.40~42.39)	13.64 (35.12)

表 3 (续)

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
噬血细胞性淋巴组织细胞增生症* 肿瘤	4	免疫系统疾病	13.56 (5.08~36.18)	13.54 (46.43)
	4	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	11.63 (4.36~31.04)	11.61 (38.78)
感染性休克*	14	感染及侵染类疾病	10.86 (6.42~18.37)	10.78 (124.30)
尿脓毒症	3	感染及侵染类疾病	10.85 (3.50~33.68)	10.84 (26.78)
急性髓系白血病*	5	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	10.71 (4.45~25.75)	10.68 (43.86)
	5	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	10.63 (4.42~25.58)	10.61 (43.51)
SARS-COV-2 检测阳性*	4	各类检查	9.92 (3.72~26.47)	9.90 (32.01)
温度变化不耐受*	3	全身性疾病及给药部位各种反应	9.88 (3.18~30.68)	9.87 (23.91)
血胆红素升高*	8	各类检查	9.76 (4.87~19.55)	9.72 (62.61)
骨髓增生异常综合征*	4	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	9.03 (3.39~24.10)	9.02 (28.51)
	34	血液及淋巴系统疾病	8.51 (6.06~11.95)	8.38 (221.34)

*为格菲妥单抗说明书未收录的不良事件。
* Represents adverse events not included in the instructions of glofitamab.

表 4 格菲妥单抗相关不良事件信号累及的 SOC

Table 4 SOC involved in adverse event signals related to glofitamab

SOC	n/例	构成比/%
全身性疾病及给药部位反应	451	24.04
感染及侵染类疾病	239	12.74
免疫系统疾病	236	12.58
各项检查	162	8.64
血液及淋巴系统疾病	113	6.02
神经系统疾病	97	5.17
良性、恶性及未特指肿瘤 (含囊肿和息肉)	97	5.17
损伤、中毒及手术并发症	95	5.06
呼吸、胸及纵隔疾病	74	3.94
胃肠道疾病	72	3.84
代谢及营养疾病	57	3.04
心脏疾病	36	1.92
血管疾病	31	1.65
肾及泌尿系统疾病	24	1.28
皮肤及皮下组织疾病	22	1.17
肌肉骨骼及结缔组织疾病	21	1.12
肝胆系统疾病	18	0.96
精神疾病	16	0.85
眼疾病	5	0.27
外科及医疗操作	3	0.16
社会环境	2	0.11
生殖系统及乳腺疾病	2	0.11
耳及迷路疾病	2	0.11
产品问题	1	0.05

导临床合理用药。

3.1 不良事件报告基本情况分析

经数据收集和处理, FAERS 数据库共筛选出以格菲妥单抗为主要怀疑药物的不良事件报告 1 876 份, 涉及目标人群 977 例。2023 年第 1 季度及之前的上报数据, 可能是因为格菲妥单抗的临床试验而产生。之后逐年上报的不良事件数量呈上升态势。报告中 65 岁以上老年患者不良反应发生率相对较高, 这也与说明书中描述特定人群使用是一致的, 说明了本次研究结果的可靠性。患者的转归情况不容乐观, 死亡占比高达 32.45%, 这一结果可能与患者多为晚期、重度经治、身体状况通常已经很差相关, 是疾病进展所致而非药物引起。此外, 格菲妥单抗导致的严重甚至致命性感染、细胞因子释放综合征或免疫效应细胞相关性神经毒性综合征等, 可能也是患者死亡的重要原因。

3.2 重点关注的不良事件信号分析

根据格菲妥单抗说明书, 该药最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 为细胞因子释放综合征、肌肉骨骼疼痛、皮疹、疲劳、淋巴细胞计数减少、贫血、中性粒细胞计数减少、血小板减少、磷酸盐减少、纤维蛋白原减少、尿酸升高和 γ -谷氨酰转移酶升高^[9]。本研究结果与格菲妥单抗说明书基本一致, 说明本研究方法和结果可信度较高。

本研究所有风险信号共涉及 24 个 SOC, 反映出格菲妥单抗导致的不良事件累及全身多个系统,

临床医生在使用格菲妥单抗时需要全面监测患者体征和状态变化,并及时采取干预措施。说明书中重点阐述了细胞因子释放综合征,症状包括但不限于发热、缺氧、低血压、寒战和心动过速。从上报频次和信号强度 2 方面来看,细胞因子释放综合征均排名靠前,提示了细胞因子释放综合征的高发生率和与格菲妥单抗的高相关性。尽管如此,大多数细胞因子释放综合征为 1~2 级,3 级及以上的发生率较低(4%)^[10],但为了减少细胞因子释放综合征带来的风险,说明书也给出了包括接受奥比妥珠单抗在内的具体预处理用药方案,所有患者均可通过激素或托珠单抗治疗得到缓解^[11-12]。有学者指出,细胞因子释放综合征作为 TCE 疗法最常见的不良反应,主要发生于首次给药时的加量阶段^[13]。这对指导临床诊疗,包括区分于输注相关反应和尽早发现不良反应并给与及时干预等都有一定的积极意义。考虑到细胞因子释放综合征还可能由感染(如 SARS-CoV-2)和某些自身免疫性疾病引发,因此治疗时建议评估是否存在其他原因导致发热、缺氧和低血压^[14]。NP30179 研究中 34% 的患者出现了复发性细胞因子释放综合征,故对于已经发生过细胞因子释放综合征的患者,需注意复发的可能性,医生需严格参照格菲妥单抗说明书进行方案调整和支持性治疗,并根据细胞因子释放综合征严重程度暂停或永久停药。

燃瘤反应虽然上报例数不多,但在所有风险信号中表现出了极高的强度,显示出与格菲妥单抗存在高相关性,这说明格菲妥单抗非常有可能导致严重的肿瘤恶化,与说明书提示内容相符,是本研究重点关注的信号之一。燃瘤反应在说明书中被定义为肿瘤增生或恶化,其表现症状为淋巴结压痛或肿大、肿瘤部位的疼痛或肿胀、胸痛、咳嗽和呼吸困难等。在 1 项观察性回顾性研究中,实验人员发现 37.1% (入组人数为 167 例) 的患者在治疗过程中伴有至少 1 种肿瘤标志物的升高,且发生燃瘤反应的患者总生存期较差^[15]。关于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者发生肿瘤恶化或增生的机制,文献表明可能主要与单核细胞型骨髓来源抑制细胞阻断弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的免疫反应,从而造成较差预后^[16]。2021 年,又有学者提出另一种可能的机制,即肿瘤微环境中异常的组蛋白乙酰化调控^[17]。总之,对于肿瘤体积较大或疾病位于气道或重要器官附近的患者,医生应在初始治疗期间加强监测由于

燃瘤反应引起的继发性肿块压迫或占位,并积极干预是十分必要的。说明书还提出了常见的血液学改变,包括淋巴细胞减少、血红蛋白、中性粒细胞和血小板减少等,须在治疗过程中加强监测,并评估发生感染的可能^[18]。可以注意到常见反应中肌肉骨骼疼痛、皮疹和疲劳等上报案例较少,这是因为说明书展示的安全性数据仅来源于临床试验且样本量有限,此外可能既往用药患者对疼痛、疲劳等反应不敏感或存在信息丢失、漏报等情况,这并不与说明书冲突。总之,医生必须全面监测患者的症状变化。

格菲妥单抗还会引起包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征在内的神经系统毒性,这也是使用格菲妥单抗需要引起特别注意的不良反应^[19]。NP30179 研究显示,各级免疫效应细胞相关性神经毒性综合征的发生率为 4.8%^[7]。已有病例报道表明,使用格菲妥单抗会导致嗜睡、行为改变、失语症和癫痫发作症状在内的免疫效应细胞相关性神经毒性综合征,且脑结构畸形/脑结构退行性病变的患者可能更易发生^[20]。尽管≥3 级的免疫效应细胞相关性神经毒性综合征并不常见,但需注意的是,此类症状可能因为轻微不明显而被忽略。但对于从事机动车驾驶或操作重型/潜在危险机械的人群必须给以特别强调,在神经毒性完全缓解之前避免从事相关活动^[21]。

3.3 格菲妥单抗说明书未载入不良事件风险信号

本研究挖掘到报告例次较多及信号强度较强的不良事件风险信号,其中丙氨酸氨基转移酶升高、感染性休克、天门冬氨酸氨基转移酶升高、呼吸衰竭、血胆红素升高、播散型结核等是说明书未载入的新的不良反应,需引起临床医生的重视。考虑到“淋巴瘤”可能是患者适应证,故暂不分析。从 FAERS 数据可以看出,脓毒症是格菲妥单抗的不良反应之一。有文献指出,感染性休克是其最严重的表现形式,表现为血压下降,从而降低组织灌注压,导致休克特征的缺氧^[22]。因此,不排除在使用格菲妥单抗发生严重感染后极有可能进发为感染性休克,医生必须在治疗前和治疗期间密切监测感染患者的各项生命体征,并施行适当的对策,根据严重程度决定是否暂停或永久停用格菲妥单抗。SARS-COV-2 检测阳性意味着病毒感染,格菲妥单抗在说明书注意事项中提及了病毒性感染肺炎的可能,因而临床医生也需对此警惕。有相关文献指

出, SARS-COV-2 感染会改变患者的免疫和代谢反应, 共同形成高度易感染真菌的炎症环境^[23]。这也为格菲妥单抗使用患者感染真菌性肺炎提供了可能的支持证据, 医生应重视。此外, 说明书在推荐的预处理和预防药物版块明确提出, 应考虑在使用格菲妥单抗之前考虑预防耶氏肺孢子菌肺炎, 故 PT “真菌性肺炎” 也不排除可能是非专业人士对耶氏肺孢子菌肺炎的描述。而对于播散型结核, 这是一种严重的结核表型且诊断比较受限, 易造成诊断延迟^[24]。研究认为, 恶性肿瘤是播散型结核的风险因素之一^[25]。尽管结核病的发病率和患病率在下降, 但本研究挖掘的信号结果也再一次提醒临床医生对此不能掉以轻心。在分析燃瘤反应时, 提到可能造成呼吸困难。这是由于肿瘤若位于胸部等关键部位, 可能发生肿胀或胸腔积液导致。若不及时干预, 则不排除发展为呼吸衰竭的可能。血乳酸脱氢酶升高, 则被证实与患者不良预后显著相关^[26]。医生在使用格菲妥单抗期间需严格遵循规范, 加强监测和管理。

其中, 丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高、高转氨酶血症和温度变化不耐受并非格菲妥单抗的独立风险因素, 需在用药期间定期监测并持续观察。急性髓系白血病骨髓增生异常综合征, 可能是燃瘤反应的具体表现, 故仍要求临床医护对患者体征持续密切监测。而对于小肠结肠炎症状, 需结合患者自身情况综合评估。曾有病例报道显示, 1 位 60 多岁的患银屑病女性使用依奇珠单抗治疗时发生了小肠结肠炎^[27]。此案例再次提醒医生, 药物诱发的小肠结肠炎是可能存在的。由于接受格菲妥单抗治疗的患者, 多为长期经治且重症, 因此身体免疫力不容乐观, 故而发生低丙种球蛋白血症、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症和器官衰竭等不良反应。

4 结论

总体上来说, 格菲妥单抗表现出良好疗效且安全性在可控范围内。除了细胞因子释放综合征、燃瘤反应和神经系统相关的常见不良反应之外, 应警惕其导致的各类感染情况, 密切监测患者感染进展程度。说明书中未提及的丙氨酸氨基转移酶升高、感染性休克、天门冬氨酸氨基转移酶升高、呼吸衰竭、血胆红素升高、播散型结核、低丙种球蛋白血症、器官衰竭、真菌性肺炎等值得后续研究作进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯娟. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的研究进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(4): 46-48.
- [2] Hu B, Reagan P M, Sehn L H, *et al.* Subgroup analysis of older patients ≥ 60 years with diffuse large B-cell lymphoma in the phase 3 POLARIX study [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(10): 2489-2499.
- [3] Takahashi H, Sakai R, Hirose N, *et al.* Poor outcome of older patients with diffuse large B-cell lymphoma after progression [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2025, 65(1): 40-48.
- [4] Minson A G, Dickinson M J. New bispecific antibodies in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2025, 110(7): 1483-1499.
- [5] Yang J Y, Shen Q, Ke X Y, *et al.* A case report of sustained cytokine release syndrome due to glofitamab and literature review [J]. *Clin Pharmacol*, 2025, 17: 79-83.
- [6] Shen J, Zhang J Y, Zhu Z Y, *et al.* CD20 \times CD3 bispecific antibody achieved significant efficacy in patients with large B-cell lymphoma relapsing after or refractory to CAR-T therapy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1641769.
- [7] Phillips T J, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Results from a phase I/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 318-328.
- [8] Song Y Q, Zhang H L, Huang H Q, *et al.* Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2024, 109(4): 1269-1273.
- [9] Administration, U.S.F.a.D. Columvi (glofitamab-gxbm) Labeling-Package Insert 10/2025 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761309s0041bl.pdf.
- [10] Dickinson M J, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24): 2220-2231.
- [11] Jamois C, Turner D C, Gibiansky L, *et al.* Tocilizumab dosing for management of T cell-engaging bispecific antibody-related CRS in patients with R/R B-cell NHL [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 118(4): 917-927.
- [12] Kowalski A, Lykon J, Diamond B, *et al.* Tocilizumab prophylaxis for patients with multiple myeloma treated with bispecific antibodies [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(19): 4979-4986.
- [13] Géraud A, Hueso T, Laparra A, *et al.* Reactions and

- adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 205: 114075.
- [14] Niu C, Liang T T, Chen Y C, *et al.* SARS-CoV-2 spike protein induces the cytokine release syndrome by stimulating T cells to produce more IL-2 [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1444643.
- [15] Zhang F Y, Zhai M L, Yang J R, *et al.* FLARE' of tumor marker in advanced gastric cancer treated with first-line systemic therapy [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848221124029.
- [16] Azzaoui I, Uhel F, Rossille D, *et al.* T-cell defect in diffuse large B-cell lymphomas involves expansion of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Blood*, 2016, 128(8): 1081-1092.
- [17] Huang Y H, Cai K, Xu P P, *et al.* CREBBP/EP300 mutations promoted tumor progression in diffuse large B-cell lymphoma through altering tumor-associated macrophage polarization via FBXW7-NOTCH-CCL2/CSF1 axis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 10.
- [18] Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, *et al.* Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: A phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18): 1959-1970.
- [19] Schipani M, Bellia M, Sella C, *et al.* Bispecific monoclonal antibodies in diffuse large B-cell lymphoma: Dawn of a new era in targeted therapy [J]. *Cancers*, 2025, 17(19): 3258.
- [20] Finsterer J. Glofitamab-associated immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) presenting as serial seizures and responding positively to antiseizure drugs and anakinra: A case report [J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e60833.
- [21] Bayly-McCredie E, Treisman M, Fiorenza S. Safety and efficacy of bispecific antibodies in adults with large B-cell lymphomas: A systematic review of clinical trial data [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9736.
- [22] Srzić I, Adam V N, Pejak D T. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines [J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(Suppl 1): 67-72.
- [23] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, *et al.* COVID-19-associated fungal infections [J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(8): 1127-1140.
- [24] Roure S, Vallès X, Sopena N, *et al.* Disseminated tuberculosis and diagnosis delay during the COVID-19 era in a western European country: A case series analysis [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1175482.
- [25] Abuabat F, Badri M, Abuabat S, *et al.* Disseminated tuberculosis: Clinical presentation, diagnosis, and outcomes in a tertiary-care hospital in Saudi Arabia [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2023, 12(4): 407-411.
- [26] Shumilov E, Wurm-Kuczera R, Kerkhoff A, *et al.* Safety and efficacy of glofitamab for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in a multinational real-world study [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(15): 3865-3877.
- [27] Saito K, Yoza K, Takeda S, *et al.* Drug-induced enterocolitis due to interleukin-17 inhibitor use; capsule endoscopic findings and pathological characteristics: A case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(32): 4912-4919.

[责任编辑 高源]