

## 基于 FAERS 数据库的替朗妥昔单抗不良事件信号挖掘与分析

丁 莉<sup>1</sup>, 倪 杰<sup>2</sup>, 黄凌莉<sup>3\*</sup>

1. 南京医科大学第一附属医院 药学部, 江苏 南京 210029

2. 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院 内科, 江苏 南京 210009

3. 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院 药学部, 江苏 南京 210009

**摘要:** **目的** 挖掘替朗妥昔单抗在真实世界中的不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库中 2021 年第 2 季度—2025 年第 3 季度以“替朗妥昔单抗”为首要怀疑药物的不良事件, 采用报告比值比法、比例报告比值法、贝叶斯置信传播神经网络和多项伽马泊松缩估计器四种算法进行数据挖掘, 利用韦伯分布检验分析发生时间。**结果** 共纳入 255 份有效报告, 挖掘出 23 个阳性信号, 涉及 8 个系统器官分类。信号频数排名前 5 位的是死亡、胸腔积液、皮疹、光敏性反应、水肿。信号强度排名前 5 位的是光敏性反应、水泡疹、皮肤毒性、细菌性肺炎、心包积液。死亡、脓毒症、水疱、药物不耐受、水泡疹、细菌性肺炎、间质性肺疾病和全血细胞减少症是说明书未提及的新风险信号。不良事件发生中位时间为 43 d, 呈现出随机失败型曲线特征。**结论** 在替朗妥昔单抗应用过程中, 重点关注以**血液学毒性、皮肤毒性和全身毒性**为核心的不良事件, 警惕说明书未提及的不良事件, 并进行早期密集监测与长期全程警戒。

**关键词:** 替朗妥昔单抗; 抗体偶联药物; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 药物不良事件; 光敏性反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)04-1121-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.037

## Data mining for adverse events signals of loncastuximab tesirine based on FAERS database

DING Li<sup>1</sup>, NI Jie<sup>2</sup>, HUANG Lingli<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

2. Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital (Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital), Nanjing 210009, China

3. Department of Pharmacy, Jiangsu Cancer Hospital (Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital), Nanjing 210009, China

**Abstract: Objective** To investigate adverse event signals associated with loncastuximab tesirine in real-world settings, and to provide references for its safe clinical use. **Methods** Adverse event reports from the FAERS database from the second quarter of 2021 to the third quarter of 2025, in which loncastuximab tesirine was listed as the primary suspected drug were extracted. Data mining was performed using four algorithms: the Reporting Odds Ratio, Proportional Reporting Ratio, Bayesian Confidence Propagation Neural Network, and Multi-item Gamma Poisson Shrinker. The time to onset was analyzed using the Weibull distribution test. **Results** A total of 255 valid reports were included, and 23 positive signals were identified, involving 8 SOC. The top five signals by frequency were death, pleural effusion, rash, photosensitivity reaction, and edema. The top five signals by strength were photosensitivity reaction, vesicular rash, skin toxicity, bacterial pneumonia, and pericardial effusion. Death, sepsis, blister, drug intolerance, vesicular rash, bacterial pneumonia, interstitial lung disease, and pancytopenia were newly identified risk signals not mentioned in the prescribing information. The median time to adverse event onset was 43 days, showing a characteristic random failure pattern curve. **Conclusion** During the use of loncastuximab tesirine, close attention should be paid to adverse events centered on hematological toxicity, skin toxicity, and systemic toxicity. Vigilance is required for adverse events not mentioned in the prescribing information, with early

收稿日期: 2026-02-04

基金项目: 南京药学会-常州四药医院药学科研基金资助项目 (2024YX001); 江苏省肿瘤医院科技发展基金项目 (ZYGL202402)

作者简介: 丁 莉, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: 1204877020@qq.com

\*通信作者: 黄凌莉, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: huang\_lingli@163.com

intensive monitoring and long-term vigilance recommended.

**Key words:** loncastuximab tesirine; antibody-conjugated drug; diffuse large B cell lymphoma; adverse drug event; photosensitivity reaction

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤，一线利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案虽可使 60%~65% 的患者获得治愈，但仍有 30%~40% 进展为复发或难治性疾病，预后极差，尤其是原发耐药患者中位总生存期仅约 6 个月，临床存在巨大的未满足需求<sup>[1-2]</sup>。对于经多线治疗失败的复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者，尤其是不适合自体干细胞移植或嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法细胞疗法的患者，治疗选择极为有限，亟待新的有效药物<sup>[3]</sup>。

替朗妥昔单抗是一种结构创新的抗体偶联药物 (ADC)，由人源化抗 CD19 抗体通过可切割连接子与强效吡咯并苯二氮草 (PBD) 二聚体毒素 SG3199 偶联而成<sup>[4]</sup>。其通过靶向 CD19 内化后，释放的 PBD 载荷作为 DNA 小沟交联剂，能形成不可逆的 DNA 链间交联，从而高效地诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>。基于关键 II 期 LOTIS-2 研究数据，该药于 2021 年获美国食品药品监督管理局 (FDA) 加速批准用于复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，并于 2024 年 12 月 6 日在中国获批，其客观缓解率达 48.3%，完全缓解率为 24.1%，展现出显著疗效<sup>[6]</sup>。临床试验已初步明确其核心安全性特征，包括血液学毒性、肝酶升高、水肿及皮肤反应等与 PBD 机制相关的药物不良事件<sup>[6-7]</sup>。然而，临床试验的入排标准相对严格，难以完全反映其在合并症复杂的真实世界人群中的长期与罕见安全性特征。因此，利用真实世界数据补充其安全性图谱至关重要。

FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 作为全球性的药物警戒数据库，为挖掘上市后药物的潜在安全

信号提供了重要资源。目前，针对这一新型 PBD-ADC 的系统性真实世界安全性分析尚属空白。本研究旨在通过对 FAERS 数据库进行数据挖掘，系统评估替朗妥昔单抗在真实世界中的不良事件谱，识别潜在风险信号，分析其发生时间特征，以期为临床安全用药和风险管理提供至关重要的证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源和筛选

本研究的数据来源于 FAERS 数据库中以“替朗妥昔单抗”为首要怀疑药品的不良事件报告。检索时间范围为 2021 年第 2 季度—2025 年第 3 季度。采用《国际医学用语词典 (25.0 版)》中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对不良事件进行规范化描述和分类<sup>[8]</sup>。

### 1.2 数据处理和分析

遵循 FAERS 数据库官网推荐的方法进行数据清洗。采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 和多项伽马泊松缩估计器 (MGPS) 4 种算法筛选阳性信号。阳性信号需要同时满足以下 4 种方法的条件，具体见表 1<sup>[9]</sup>。发生时间为不良事件发生日期与替朗妥昔单抗开始使用日期之间的时间间隔，使用中位数、四分位数间距 (IQR) 和韦伯分布检验分析不良事件发生时间。韦伯分布检验由尺度 ( $\alpha$ ) 和性状 ( $\beta$ ) 描述。当  $\beta < 1$ ，其 95% CI  $< 1$  时，呈早期失败型曲线；当  $\beta = 1$ ，其 95% CI 包含 1 时，呈随机失败型曲线；当  $\beta > 1$  时，且其 95% CI  $> 1$  时，呈磨损型故障曲线<sup>[10]</sup>。采用 R 软件 4.5.1 版本和 Microsoft Excel 2021 对数据进行分析。

表 1 信号检测的四种方法标准

Table 1 Four methods used for signal detection

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = (a/b) / (c/d)$	95% CI 下限 $> 1$ , $a \geq 3$
PRR	$PRR = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2 / (a+b+c+d)] / [(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)]$	$PRR \geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$ , $a \geq 3$
BCPNNIC	$BCPNNIC = \log_2 a (a+b+c+d) / [(a+c)(a+b)]$	95% CI 下限 (IC025) $> 0$
MGPS	$EBGM = a (a+b+c+d) / [(a+c)(a+b)]$	95% CI 下限 (EBGM05) $> 2$ , $a > 0$

## 2 结果

### 2.1 替朗妥昔单抗相关不良事件报告基本情况

共收集替朗妥昔单抗相关不良事件报告 255 份, 其中女性 71 例 (27.8%), 男性 122 例 (47.8%)。大多数患者的体质量值缺失, 年龄在 18~85 岁。上报例数较多的国家为美国、中国、意大利、德国, 替朗妥昔单抗导致死亡人数为 69 例 (27.1%)。上报人员以医师为主, 2022 年的上报例数最高, 之后逐年减低, 见表 2。

表 2 替朗妥昔单抗相关不良事件报告基本特征

Table 2 Basic characteristics of adverse events related to loncastuximab tesirine

	类别	报告例数	构成比/%
性别	女	71	27.8
	男	122	47.8
	未知	62	24.3
体质量/kg	<50	5	2.0
	>100	5	2.0
	50~100	50	19.6
	未知	195	76.5
年龄/岁	>85	9	3.5
	18~64	49	19.2
	65~85	81	31.8
	未知	116	45.5
上报国家	美国	158	62.0
	中国	38	14.9
	意大利	17	6.7
	德国	9	3.5
	其他	33	12.9
	未知	116	45.5
结局	死亡	69	27.1
	住院	64	25.1
	危及生命	2	0.8
	其他	120	47.1
	未知	116	45.5
上报人员	消费者	36	14.1
	卫生技术人员	39	15.3
	药师	27	10.6
	医师	153	60.0
上报年份	2021 年	18	7.1
	2022 年	82	32.2
	2023 年	64	25.1
	2024 年	51	20.0
	2025 年	40	15.7

### 2.2 替朗妥昔单抗相关不良事件信号挖掘结果

替朗妥昔单抗相关不良事件信号共涉及 23 个 SOC, 其中含有阳性 PT 信号的 SOC 有 8 个, 包括全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、

各类检查、各类损伤、中毒及操作并发症、呼吸系统、胸及纵隔疾病、肝胆系统疾病和良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状), 见表 3。

表 3 替朗妥昔单抗相关不良事件信号的 SOC 分布

Table 3 SOC distribution of adverse event signals related to loncastuximab tesirine

SOC	阳性信号		不良事件	
	例次	占比/%	例次	占比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	5	20.00	51	54.80
皮肤及皮下组织类疾病	5	20.80	35	59.30
感染及侵染类疾病	4	16.70	21	41.20
血液及淋巴系统疾病	4	36.40	23	63.90
各类检查	3	15.00	17	42.50
各类损伤、中毒及操作并发症	3	23.10	9	40.90
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	16.70	18	52.90
肝胆系统疾病	1	9.10	4	26.70
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	1	11.10	4	30.80
心脏器官疾病	1	20.00	7	50.00
胃肠系统疾病	0	0.00	0	0.00
血管与淋巴管类疾病	0	0.00	0	0.00
各类神经系统疾病	0	0.00	0	0.00
代谢及营养类疾病	0	0.00	0	0.00
眼器官疾病	0	0.00	0	0.00
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	0	0.00	0	0.00
精神病类	0	0.00	0	0.00
肾脏及泌尿系统疾病	0	0.00	0	0.00
产品问题	0	0.00	0	0.00
免疫系统疾病	0	0.00	0	0.00
各种手术及医疗操作	0	0.00	0	0.00
社会环境	0	0.00	0	0.00
生殖系统及乳腺疾病	0	0.00	0	0.00

经过 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 算法共获得阳性信号 29 个, 排除疾病诊断、用药错误等混杂因素后确认 23 个阳性信号。信号频数排名前 5 位的 PT 是死亡 (23 例)、胸腔积液 (15 例)、皮疹 (14 例)、光敏性反应 (11 例)、水肿 (10 例)。根据 ROR 值信号强度排名前 5 位的 PT 是光敏性反应、水泡疹、皮肤毒性、细菌性肺炎、心包积液。除了说明书中已经明确的不良反应, 还发现了新的风险信号, 包括死亡、脓毒症、水疱、药物不耐受、水泡疹、细菌性肺炎、间质性肺疾病和全血细胞减少症, 见表 4。

表 4 替朗妥昔单抗相关的药物不良反应报告例数和阳性信号

Table 4 Number of drug adverse reaction reports and positive signals related to loncastuximab tesirine

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR ( $\chi^2$ )	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
死亡*	23	3.63 (2.38, 5.51)	3.50 (41.60)	3.50 (2.30)	1.81 (1.06)
胸腔积液	15	32.84 (19.63, 54.92)	31.83 (448.19)	31.82 (19.02)	4.99 (2.71)
皮疹	14	4.16 (2.44, 7.07)	4.06 (32.56)	4.06 (2.39)	2.02 (1.00)
光敏性反应	11	89.58 (49.25, 162.94)	87.52 (940.38)	87.45 (48.08)	6.45 (2.57)
水肿	10	24.85 (13.28, 46.49)	24.34 (223.97)	24.34 (13.01)	4.61 (2.08)
中性粒细胞减少症	9	8.95 (4.63, 17.30)	8.79 (62.31)	8.79 (4.55)	3.14 (1.38)
血小板计数降低	8	10.05 (5.00, 20.22)	9.90 (64.09)	9.90 (4.92)	3.31 (1.34)
心包积液	7	41.06 (19.46, 86.62)	40.47 (269.43)	40.45 (19.17)	5.34 (1.74)
血小板减少症	7	8.44 (4.00, 17.80)	8.33 (45.22)	8.33 (3.95)	3.06 (1.09)
感染	7	6.57 (3.11, 13.86)	6.49 (32.56)	6.49 (3.07)	2.70 (0.91)
$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高	6	36.07 (16.12, 80.71)	35.63 (201.93)	35.62 (15.92)	5.15 (1.48)
外周水肿	6	6.37 (2.85, 14.25)	6.30 (26.82)	6.30 (2.82)	2.66 (0.74)
脓毒症*	5	5.90 (2.44, 14.24)	5.85 (20.12)	5.85 (2.42)	2.55 (0.51)
肝脏毒性	4	24.53 (9.17, 65.65)	24.34 (89.52)	24.33 (9.09)	4.60 (0.80)
白细胞减少症	4	10.70 (4.00, 28.64)	10.62 (34.88)	10.62 (3.97)	3.41 (0.56)
水泡*	4	9.49 (3.55, 25.39)	9.42 (30.12)	9.42 (3.52)	3.24 (0.51)
药物不耐受*	4	5.56 (2.08, 14.88)	5.52 (14.84)	5.52 (2.06)	2.47 (0.24)
水泡疹*	3	85.57 (27.49, 266.40)	85.04 (248.97)	84.97 (27.29)	6.41 (0.50)
皮肤毒性	3	74.85 (24.04, 233.01)	74.38 (217.05)	74.33 (23.88)	6.22 (0.49)
细菌性肺炎*	3	44.54 (14.31, 138.63)	44.26 (126.82)	44.25 (14.22)	5.47 (0.46)
中性粒细胞计数降低	3	9.96 (3.20, 31.00)	9.90 (24.03)	9.90 (3.18)	3.31 (0.17)
间质性肺疾病*	3	8.33 (2.68, 25.92)	8.28 (19.23)	8.28 (2.66)	3.05 (0.10)
全血细胞减少症*	3	7.17 (2.30, 22.31)	7.13 (15.83)	7.13 (2.29)	2.83 (0.04)

\*表示说明书中未提及的药品不良反应。

\*indicates adverse drug reactions not mentioned in the instructions.

### 2.3 替朗妥昔单抗相关不良事件发生时间分析

报告不良事件发生时间的共有 92 份，不良事件发生在 30 d 内有 33 份 (35.9%)，仅有 1 份报告的发生时间 >300 d。中位发生时间为 43 (19.75~107) d。韦伯分布分析表明，不良事件发生时间尺度参数  $\alpha$  为 70.28 (55.05~85.52)，形状参数  $\beta$  为 0.99 (0.84~1.15)，呈现出随机失败型曲线特征，不良事件随着时间的推移而不断发生。

### 3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库对靶向 CD19 的新型 PBD 载荷 ADC 药物替朗妥昔单抗进行上市后不良事件信号挖掘。共纳入 255 份有效报告，挖掘出 23 个阳性信号，涉及 8 个 SOC。本研究结果不仅与关键临床试验数据高度互补，验证了其已知的以血液学毒性、体液积聚和皮肤反应为核心的安全性特征，还揭示了数个说明书未提及的潜在严重风险，为临床安全用药提供了至关重要的真实世界证据。

皮肤毒性是替朗妥昔单抗最显著的特征性不良事件之一。本研究中，光敏性反应和皮肤毒性信号强度极高。I 期研究 (LOTIS-1) 中约 25% 的患者出现皮疹，且多见于日光暴露部位，后续研究引入地塞米松预处理后发生率有所下降<sup>[7]</sup>。其机制可能与 PBD 引起皮肤角质形成细胞 DNA 损伤，并显著增加对紫外线辐射的敏感性有关。因此，强制性的患者防晒教育 (包括使用防晒霜、穿戴防护衣物) 是预防的关键。更为重要的是，本研究发现了极强的水泡疹信号。这与说明书中已提及的、主要由细菌 (如金黄色葡萄球菌) 感染引起的“脓疱疹”不同。水泡疹通常指向病毒感染，特别是水痘-带状疱疹病毒再激活。考虑到替朗妥昔单抗导致的深度且持久的 B 细胞清除和免疫抑制，患者发生病毒性皮肤感染的风险显著增加。因此，强烈建议临床医生在用药前评估患者带状疱疹感染史及风险，并对高危患者考虑进行预防性抗病毒治疗。

中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症等信号与关键 II 期研究 LOTIS-2 报告的发生率（如 $\geq 3$ 级中性粒细胞减少 26%）一致<sup>[6]</sup>。这直接归因于 PBD 二聚体载荷 SG3199 强效的 DNA 损伤作用，其对快速增殖的造血干细胞具有显著的细胞毒性<sup>[2,4-5]</sup>。值得高度关注的是，本研究挖掘出了全血细胞减少症这一新的阳性信号。该信号在说明书中未被特别强调，提示替朗妥昔单抗可能对骨髓三系造血产生广泛抑制，而不仅限于中性粒细胞和血小板。对于基线血细胞计数较低或既往多线治疗后骨髓储备功能差的患者，发生重度骨髓抑制及继发感染、出血的风险可能更高。临床管理必须严格遵循方案，在每周治疗前常规监测全血细胞计数，并对 3 级及以上事件及时进行剂量延迟、减量或使用粒细胞集落刺激因子支持。

胸腔积液和心包积液是信号强度和报告数量均位居前列的严重不良事件。这是 PBD-ADC 区别于其他载荷 ADC（如微管蛋白抑制剂）的独特毒性，其病理生理基础可能与药物引起血管内皮损伤、导致毛细血管渗漏综合征有关<sup>[7]</sup>。替朗妥昔单抗存在以体液异常潴留为核心的特征性安全相关效应，涵盖浆膜腔积液、全身性水肿及外周水肿等，是其临床安全管理中核心且颇具挑战的关键环节<sup>[6]</sup>。临床观察表明，此类积液常呈迟发性，且对单纯的利尿剂治疗反应不佳，可能与 PBD 载荷对间皮细胞或淋巴管功能的潜在影响相关。因此，在临床实践中，综合性的预防与管理策略至关重要，包括采用地塞米松预处理以减轻炎症反应与渗漏、对出现水肿症状的患者早期考虑加用醛固酮拮抗剂（如螺内酯）以及严格执行基于毒性的剂量调整方案（如前两周期采用 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  后降至 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）<sup>[6-7]</sup>。此外，密切的体格检查、定期影像学监测（如超声心动图或胸部影像）以及对患者进行关于体质量监测和症状报告的宣教，对于早期识别和处理体液潴留、防止其进展为需要干预的严重浆膜腔积液至关重要<sup>[11]</sup>。

此外，本研究挖掘出 2 个需警惕的新信号：细菌性肺炎和间质性肺疾病。前者与药物所致的严重中性粒细胞减少直接相关，提示需加强呼吸道感染监测。尽管间质性肺疾病报告例数少，但潜在严重性高，可危及生命，其机制可能是免疫介导或药物直接导致肺损伤。临床医生应对新出现的无法用感染或心衰解释的咳嗽、呼吸困难、低氧血症保持警

惕，并及时进行影像学评估。药物不耐受信号的出现，反映了部分患者对治疗相关毒性的总体承受能力较低。在感染及侵袭类疾病方面，除细菌性肺炎外，脓毒症信号进一步印证了该药带来的严重感染风险，感染相关信号构成一个需高度重视的风险谱系：从局部的“细菌性肺炎”（说明书中仅泛述感染性肺炎）到全身性的“脓毒症”，最终可能发展为报告例数占比最高的结局——“死亡”。这一关联提示，继发于重度中性粒细胞减少的感染，可能是导致治疗失败和患者死亡的关键因素之一<sup>[6]</sup>。因此，管理必须超越单纯治疗已发生的感染，转而强调前瞻性的分层预防。除在出现骨髓抑制时规范使用粒细胞集落刺激因子外，更应依据患者年龄、体能状态、既往感染史及治疗周期，评估其感染风险，并在治疗前即考虑进行必要的疫苗接种（如肺炎球菌、流感疫苗）及对高危患者实施抗细菌/抗病毒药物预防<sup>[12]</sup>。药物不耐受信号的出现，则反映了部分患者对治疗相关毒性的总体承受能力较低，提示对于累积毒性显著的患者，及时调整治疗策略或给予最佳支持治疗同样关乎生存获益。

本研究中，肝脏毒性与谷氨酰转移酶升高的信号值得关注。谷氨酰转移酶升高作为 1 项相对特异的指标，在关键临床试验中已被记录，其机制可能与 PBD 载荷经肝脏代谢或对胆管上皮细胞的直接影响有关<sup>[6-7]</sup>。尽管其升高常表现为孤立性、可逆的实验室异常，但临床仍需规律监测肝功能，以甄别罕见的重度肝损伤。值得深入探讨的是，本研究结果与近期真实世界证据相互印证，对特殊人群的剂量决策提出了新见解。有病例报告显示，对于因淋巴瘤浸润导致严重肿瘤负荷相关性肝功能障碍的患者，使用全剂量替朗妥昔单抗不仅耐受性良好，其肝功能还可能随肿瘤缓解而改善<sup>[13]</sup>。这一现象提示，对于此类继发于原发病的肝功能不全，基于常规肝功能检验指标进行机械性的初始剂量下调可能并非必要，决策应更侧重于对潜在获益与风险的个体化评估，并在治疗过程中实施严密监测。将替朗妥昔单抗置于复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的整体治疗格局中审视，其“可及性”区别于 T 细胞免疫疗法（无细胞因子释放综合征或严重神经毒性）的独特安全性谱，使其成为重要的治疗选择之一<sup>[14-16]</sup>。成功的临床管理有赖于贯穿始终的、基于机制的风险防控策略：治疗前全面评估基线状况（包括感染风险与皮肤状况）；治疗中严格执

行对血液学、肝功能（尤其谷氨酰转移酶）和体液滞留的监测，并落实防晒等预防措施；一旦出现明显的不良反应，则遵循方案进行及时的药物干预与剂量调整。

本研究对替朗妥昔单抗相关不良事件发生时间的分析揭示了关键的时序特征。不良事件发生的中位时间为 43 d，且 35.9% 的报告集中于治疗开始后 30 d 内，这与关键 II 期研究（LOTIS-2）中患者接受治疗的中位周期数（3 个周期，约 63 d）相符，表明不良事件的发生风险率在治疗期间保持相对恒定，并未随治疗时间延长而呈现单调上升或下降的趋势<sup>[17]</sup>。这一发现与替朗妥昔单抗的药动学特征及其毒性机制相符合：其 PBD 载荷可导致持续的 DNA 损伤，且药物在体内存在一定积累（半衰期约 10.4 d）<sup>[4]</sup>，可能使得血液学毒性、皮肤反应及积液等不良事件的风险在整个治疗周期内持续存在，而非仅局限于初始阶段<sup>[7]</sup>。因此，临床风险管理策略需兼具双重重点：在治疗初期实施密集监测与患者教育，以应对早期高发事件；同时，必须建立贯穿全程的主动监测体系，以识别和处理迟发性毒性或累积性毒性，从而优化患者长期治疗的安全性与耐受性。

#### 4 结论

本研究通过 FAERS 数据库系统描绘了替朗妥昔单抗在真实世界中的不良事件谱。结果证实了其以血液学毒性、皮肤毒性和全身毒性为核心的安全性特征，并首次在群体水平上提示了水泡疹、脓毒症和间质性肺疾病等新的潜在风险。不良事件的“随机失败型”时间分布特征，提示需同时关注早期密集监测与长期全程警戒。建议临床医生：（1）强化患者教育，严格防晒，并警惕疱疹病毒感染；（2）全程监测血象，积极防治感染，特别是呼吸道感染；（3）对新发呼吸症状需鉴别间质性肺病可能；（4）对于伴有肝功能障碍等特殊情况的患者，可在严密监测下个体化用药。未来需要更多前瞻性研究以量化这些风险，并优化基于药物作用机制的全程管理策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Sehn L H, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *New Eng J Med*, 2021, 384(9): 842-858.  
 [2] Crump M, Neelapu S S, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the

international SCHOLAR-1 study [J]. *Blood*, 2017, 131(16): 1800-1808.  
 [3] Hamadani M, Hari P N, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1729-1736.  
 [4] Zammarchi F, Corbett S, Adams L, et al. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies [J]. *Blood*, 2018, 131(10): 1094-1105.  
 [5] Hartley J A, Flynn M J, Bingham J P, et al. Pre-clinical pharmacology and mechanism of action of SG3199, the pyrrolbenzodiazepine (PBD) dimer warhead component of antibody-drug conjugate (ADC) payload tesirine [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10479.  
 [6] Caimi P F, Ai W Y, Alderuccio J P, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 790-800.  
 [7] Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C, et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137(19): 2634-2645.  
 [8] 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.  
 [9] Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases [J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 39-56.  
 [10] Chen H, Liu S X, Gao S, et al. Pharmacovigilance analysis of neurological adverse events associated with GLP-1 receptor agonists based on the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18063.  
 [11] Drago J Z, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327-344.  
 [12] Taplitz R A, Kennedy E B, Bow E J, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3043-3054.  
 [13] Baek G T, Huang I J, Gopal A K. Safety of loncastuximab tesirine-lpyl in diffuse large B-cell lymphoma with severe hepatic dysfunction [J]. *Cancer*, 2023, 129(15): 2279-2283.  
 [14] Olszewski A J, Treaba D O, Winter A, et al. Loncastuximab tesirine elicits complete responses in secondary central

- nervous system lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2025, 207(6): 2569-2573.
- [15] Caimi P F, Ai W Z, Alderuccio J P, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study [J]. *Haematologica*, 2024, 109(4): 1184-1193.
- [16] Furqan F, Hamadani M. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A review of clinical data [J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 20406207221087511.
- [17] Kim J H, Song Y. Utilizing temporal pattern of adverse event reports to identify potential late-onset adverse events [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(9): 1183-1190.

[责任编辑 高源]