

托法替布不良事件信号挖掘与分析:基于 FAERS 的真实世界药物警戒研究[△]

周志伟^{1*}, 张波², 端木雯婧³, 葛君玺⁴, 梁皓楠⁵, 徐文杰^{1#}, 李祥鹏^{6#} (1. 苏州大学附属第一医院药理学部, 江苏 苏州 215000; 2. 山东省昌乐县人民医院药理学部, 山东 潍坊 262400; 3. 昆明医科大学附属延安医院药理学部, 昆明 650051; 4. 东营市人民医院药理学部, 山东 东营 257029; 5. 荣成市人民医院药剂科, 山东 威海 264300; 6. 青岛大学附属医院药理学部, 山东 青岛 266003)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)06-0760-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.06.025



摘要 目的:挖掘托法替布潜在的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。方法:调取美国FDA不良事件报告系统数据库2012年第四季度至2025年第二季度中托法替布相关的ADE报告数据,使用ROR法、MHRA法、BCPNN法和MGPS法进行ADE信号挖掘。结果:共获得以托法替布为首要怀疑药物的ADE报告130 763份,挖掘出有效ADE信号263个,发现未记载的新不良信号9个,按发生例数排列分别为病情恶化、肌肉骨骼强直、记忆受损、听觉减退、日常活动自理能力丧失、心境抑郁、对天气变化的敏感、便血、气馁;累及26个系统/器官分类(SOC),报告例次前3位的SOC为全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、感染及侵袭类疾病。ADE报告者年龄集中在41~80岁,ADE多于用药7 d内或长期用药后(>365 d)发生。结论:托法替布相关的ADE种类较多,累及SOC较广,短期与长期应用均可发生,不仅包括生理性疾病,还包括气馁、心境抑郁等心理问题,ADE导致的严重结局较多,临床应用时应加强药学监护,密切关注患者的身心健康状态。

关键词 托法替布; FDA不良事件报告系统; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

Mining and Analysis of Tofacitinib-Associated Adverse Drug Event Signals: A Real-World Pharmacovigilance Study Based on FAERS Database[△]

ZHOU Zhiwei¹, ZHANG Bo², DUANMU Wenjing³, GE Junxi⁴, LIANG Haonan⁵, XU Wenjie¹, LI Xiangpeng⁶ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Changle County People's Hospital of Shandong Province, Shandong Changle 262400, China; 3. Dept. of Pharmacy, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650051, China; 4. Dept. of Pharmacy, Dongying Municipal People's Hospital, Shandong Dongying 257029, China; 5. Dept. of Pharmacy, Rongcheng Municipal People's Hospital, Shandong Rongcheng 264300, China; 6. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine potential adverse drug event (ADE) signals of tofacitinib and provide references for safe drug use in clinic. **METHODS:** ADE reports related to tofacitinib were retrieved from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database covering Q4 2012 to Q2 2025. Four methods were used for ADE signal mining: the reporting odds ratio (ROR) method, the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard method (hereinafter referred to as the "MHRA method"), the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, and the multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. **RESULTS:** A total of 130 763 ADE reports with tofacitinib as the primary suspected drug were obtained. A total of 263 valid ADE signals were identified, including 9 unreported new adverse signals. Ranked by the number of reported cases, these new signals were: disease progression, musculoskeletal ankylosis, impaired memory, hypoacusis, loss of ability to perform activities of daily living, depression, weather sensitivity, hematochezia, and despondency. The signals involved 26 system-organ classes (SOCs). The top 3 SOC by the number of reported cases were systemic disorders and administration site reactions, musculoskeletal and connective tissue disorders, and infectious and

△ 基金项目:2023年度山东省自然科学基金创新发展联合基金(No. ZR2023LSW022);2023年度江苏省药学会-奥赛康医院药学科研项目(No. A202314)

* 主管药师, 硕士。研究方向:医院药学、信息药学、临床药学。E-mail:563408404@qq.com

通信作者 1:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:746867294@qq.com

通信作者 2:副主任药师, 硕士。研究方向:信息药学、临床药学。E-mail:lixp52@qq.com

parasitic diseases. ADE reporters were predominantly aged 41-80 years. ADEs occurred more frequently within 7 days of medication or after long-term use (> 365 days). CONCLUSIONS: Tofacitinib-associated ADEs demonstrate substantial diversity and involve an extensive range of SOCs. They can occur with both short-term and long-term use, encompassing not only physiological diseases but also psychological issues such as despondency and depression. Notably, a considerable number of these ADEs result in severe outcomes. During clinical practice, pharmaceutical monitoring should be strengthened, and close monitoring of patients' physical and mental health is advisable.

KEYWORDS Tofacitinib; FDA adverse event reporting system; Adverse drug event; Signal mining; Pharmacovigilance

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种慢性的、炎症性的自身免疫病,主要影响关节,会导致软骨和骨骼受损,甚至引发残疾^[1-3]。RA的全球发病率为0.5%~1%^[2],我国的发病率约为0.42%^[4],男女患病比例约为1:4^[5]。托法替布是首个Janus 激酶(Janus kinase,JAK)抑制剂,于2012年11月在美国获批用于RA的治疗^[6],2017年3月在我国上市,2019年进入我国国家医保目录^[7]。虽然托法替布治疗RA的有效性已经得到确认^[1,8-9],但也暴露出了心血管相关风险、恶性肿瘤以及血栓风险等相关药品不良事件(adverse drug event,ADE)^[10-13],其安全性问题逐步受到人们的关注。本研究利用美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)数据库的数据,深入挖掘托法替布潜在的ADE信号,分析其分布特点,为临床合理用药与风险防控提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国FAERS数据库,包含7个结构化文件:人口统计信息(DEMO)、药物使用详情(DRUG)、不良事件报告(REAC)、适应证(INDI)、治疗日期(THER)、患者结果(OUTC)以及报告来源(RPSR)。本研究以“tofacitinib”为通用名,以“Xeljanz”为商品名筛选与托法替布相关的ADE报告,只保留首要怀疑(primary suspect,PS)报告^[1]。本研究收集2012年第四季度至2025年第二季度共51个季度的数据,通过Python 3.10.9语言进行数据处理。

1.2 数据处理

根据美国FDA建议对重复和撤回报告进行数据清洗:当案件的CASE ID相同时,仅保留FDA接受案件的日期(FDA_DT)值最大的记录;若CASE ID和FDA_DT均相同时,则保留FAERS报告的唯一编号(PRIMARY ID)值最大的记录。

所有系统/器官分类(system/organ class,SOC)和首选术语(preferred term,PT)名称均依据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*,MedDRA)27.0版进行标准化编码。

1.3 信号挖掘

比例失衡分析是一种用于建立药物与不良反应之间可能因果关系假设的方法^[14],主要包含报告比值比(ROR)法、英国药品和健康产品管理局(MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA法”)、贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法和多项式伽马泊松分布缩减法(MGPS)4种。由于ROR法在早期信号检测中表现出了很强的效果^[15-16],本研究选择ROR法作为主要的信号检测方法,同时采用MHRA法、BCPNN法和MGPS法共同判断不良反应信号强度^[17],当4种分析方法均符合判定阈值时,记作1个阳性信号。

2 结果

2.1 托法替布 ADE 报告基本情况

共检索到ADE报告18 892 741例,经数据去重处理后剩余16 249 734例,涉及ADE47 492 574例,其中以托法替布为PS的ADE报告130 763例,ADE共398 350例,报告例数于2022年达到峰值,详见图1。报告年龄在61岁时达到峰值(3 952例),年龄在55~70岁之间报告数较多(均大于3 000例),详见图2。报告中女性患者占多数,报告人以消费者和医药代表为主,上报例数前5位的国家为美国、加拿大、阿根廷、日本和中国,适应证明确的79 235例报告以RA为主(77.97%),报告了ADE发生时间的14 031例中以7 d内和365 d后为主;报告的具体结局中,住院居首位,详见表1。

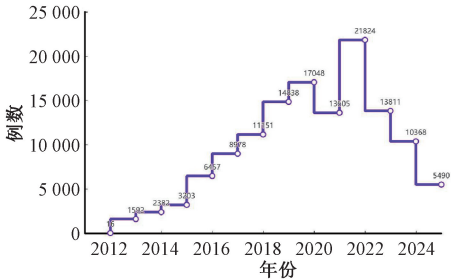


图1 托法替布相关 ADE 报告年份趋势

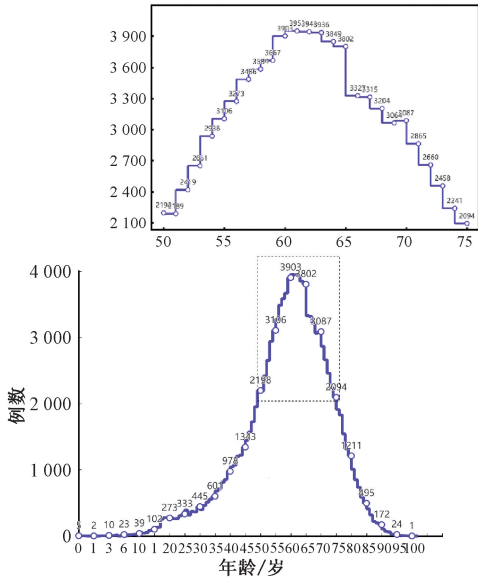


图2 托法替布相关 ADE 报告年龄分布

2.2 托法替布相关 ADE 累及 SOC 分布

托法替布相关 ADE 共累及 26 个 SOC,报告例数最多的

表 1 托法替布相关 ADE 报告基本情况					
项目	例数	构成比/%	项目	例数	构成比/%
性别			ADE 发生时间 ^b		
女性	100 446	76.82	0~7 d	3 053	0.22
男性	26 628	20.36	8~30 d	1 251	0.09
未知	3 689	2.82	31~60 d	914	0.07
报告人			61~90 d	732	0.05
消费者	57 787	44.19	91~180 d	1 340	0.10
医药代表	34 803	26.62	181~365 d	1 940	0.14
医师	17 957	13.73	>365 d	4 801	0.34
其他健康专家	13 055	9.98	结局与转归 ^c		
药师	4 407	3.37	住院	14 718	10.41
未知	2 545	1.95	死亡	4 118	2.91
律师	185	0.14	危及生命	929	0.66
护师	24	0.02	残疾	889	0.63
上报国家(前 5 位)			需要干预以防止永久性损伤	66	0.05
美国	115 093	88.02	其他严重的医疗事件	39 094	27.65
加拿大	5 373	4.11	未知	81 536	57.68
阿根廷	2 719	2.08			
日本	1 604	1.23			
中国	1 098	0.84			
适应证 ^a (前 5 位)					
类风湿关节炎	61 779	77.97			
溃疡性结肠炎	5 487	6.92			
银屑病关节炎	4 453	5.62			
关节炎	1 270	1.60			
银屑病	723	0.91			

注:a 表示 1 例患者可能对应多种适应证,故总数低于 130 763;b 表示部分研究未报道,故总数少于 130 763;c 表示部分患者有多个结局与转归,故总数超过 130 763。

表 2 托法替布相关 ADE 报告例次前 20 位 PT(按例次排序)

PT	例数	ROR ₀₂₅	PRR(χ^2)	IC ₀₂₅	EBGM ₀₅	说明书是否记载
疼痛	13 260	3.29	3.27(20 570.11)	1.65	3.16	是
病情恶化	11 807	6.28	6.24(49 593.65)	2.53	5.87	否
关节痛	8 931	3.29	3.31(14 079.51)	1.66	3.18	是
肢体疼痛	5 915	3.07	3.12(8 343.46)	1.57	2.99	是
COVID-19	4 694	3.33	3.40(7 736.91)	1.68	3.23	是
鼻咽炎	4 393	3.45	3.53(7 761.80)	1.74	3.35	是
外周肿胀	3 806	3.23	3.31(5 989.79)	1.65	3.14	是
肌肉骨骼强直	3 494	6.10	6.27(14 704.55)	2.50	5.80	否
关节肿胀	3 483	4.39	4.51(9 195.66)	2.06	4.24	是
尿路感染	2 864	2.49	2.57(2 704.42)	1.30	2.45	是
带状疱疹	2 830	7.55	7.80(15 747.71)	2.78	7.10	是
鼻窦炎	2 741	3.99	4.12(6 273.13)	1.93	3.87	是
感染	2 662	2.75	2.84(3 110.62)	1.43	2.69	是
记忆受损	2 546	2.68	2.77(2 824.21)	1.39	2.63	否
流行性感冒	2 472	3.13	3.24(3 742.39)	1.61	3.06	是
血胆固醇升高	2 320	9.38	9.74(16 814.24)	3.05	8.69	是
肿胀	1 777	2.35	2.45(1 500.35)	1.22	2.31	是
口咽疼痛	1 714	2.62	2.74(1 860.57)	1.37	2.58	是
支气管炎	1 618	3.22	3.37(2 629.39)	1.64	3.15	是
听觉减退	1 435	4.10	4.31(3 527.61)	1.96	3.98	否

IC₀₂₅ 为 BCPNN 法中的信息成分 IC 的 95% 置信区间下限;EBGM₀₅ 为 MGPS 法中结果 EBGM 的 90% 置信下限)。发生例数前 20 位与信号强度前 20 位的 PT 中,共发现枸橼酸托法替布片说明书未记载的新的不良信号 7 个,按发生例数排列分别为病情恶化、肌肉骨骼强直、记忆受损、听觉减退、气馁、对天气变化的敏感。

3 讨论

托法替布是一种靶向 JAK-信号转导和转录激活因子信号通路合成的靶向抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drug,DMARD)^[18],多个国家的指南均指出其可以应用于传统

SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应(96 320 例),其次是各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(48 929 例)、感染及侵袭类疾病(43 680 例),具体 SOC 类型及例数见图 3。

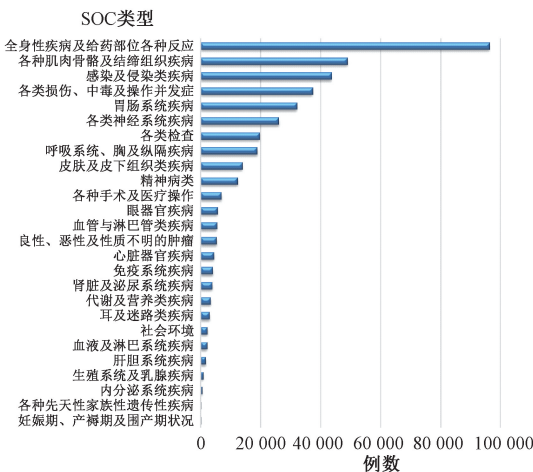


图 3 托法替布相关 ADE 的 SOC 分布

2.3 托法替布相关 ADE 报告例次及信号强度

合并相同 PT 后,本研究所有报告共涉及 5 789 个 ADE,经 4 种方法的阈值判定并删除表述不清、明显非不良反应的 PT 后,共挖掘出有效信号 263 个,分别按 ADE 的报告数(a 值)和信号强度(ROR₀₂₅)排序,取前 20 位,结果见表 2 与表 3(表中

合成 DMARD 疗效不足或无法耐受的中至重度 RA 的成人患者的治疗,同时也指出了其有关心血管不良事件、肿瘤以及血栓等安全风险因素^[1,8-9]。本研究共纳入托法替布相关 ADE 报告 130 763 例,采用 4 种比例失衡分析方法共同挖掘托法替布的 ADE 信号。

3.1 托法替布 ADE 报告分布特点

本研究筛选出与托法替布相关的 ADE 报告例数从 2012—2022 年呈逐年递增趋势,2022 年以后逐步减少,这可能是因为从 2012—2022 年托法替布的使用量逐渐增多,而近年由于托法替布严重不良事件的风险^[1,7,10,19],临床对于托法替布的

表 3 托法替布相关 ADE 信号强度排名前 20 位 PT(按 ROR₀₂₅ 排序)

PT	例数	ROR ₀₂₅	PRR(χ^2)	IC ₀₂₅	EBGM ₀₅	说明书是否记载
气促	787	68.10	74.31(34 952.45)	5.05	42.09	否
对天气变化的敏感	1 280	43.55	46.32(40 782.43)	4.75	31.46	否
结节性骨关节炎	45	20.55	28.45(960.62)	3.27	16.70	是
拉塞格征阳性	5	15.21	42.22(148.27)	1.79	11.30	是
滑膜病变	52	14.38	19.27(774.55)	3.03	12.46	是
结核菌素试验阳性	172	10.08	11.78(1 543.21)	2.94	9.24	是
链杆菌感染	6	9.84	23.64(108.43)	1.79	8.27	是
血胆固醇升高	2 320	9.38	9.74(16 814.24)	3.05	8.69	是
脂质水平升高	111	8.70	10.57(882.45)	2.71	8.05	是
乙型肝炎病毒检测阳性	33	8.68	12.42(313.70)	2.45	7.92	是
胸骨炎	4	8.47	24.89(75.76)	1.49	7.05	是
手指畸形	284	8.30	9.35(1 963.92)	2.77	7.75	是
结核分枝杆菌复合检测阳性	155	7.99	9.41(1 079.38)	2.66	7.46	是
关节运动范围减少	657	7.70	8.32(3 954.08)	2.74	7.24	是
带状疱疹	2 830	7.55	7.80(15 747.71)	2.78	7.10	是
血胆固醇异常	213	6.90	7.92(1 207.28)	2.53	6.52	是
关节畸形	5	6.80	17.39(67.32)	1.54	5.98	是
因子Ⅱ变异	3	6.46	22.17(51.06)	1.23	5.48	是
跖痛	16	6.44	10.75(129.66)	1.99	5.96	是
病情恶化	11 807	6.28	6.24(49 593.65)	2.53	5.87	否

使用更加谨慎导致其用量有所减少。报告者的年龄主要分布在 55~70 岁之间,高于其他年龄段,提示老龄患者服用托法替布的不良反应发生率可能更高。报告国家中美国占据了绝大部分的报告数量,这是由于托法替布在美国首先上市,美国患者对 FAERS 数据库也更加熟悉;其中中国地区的报告有 1 098 例,超出了目前已知利用 FAERS 数据库进行托法替布相关 ADE 研究的 2 倍以上^[7,20-23]。不良反应的报告时间中,服药 7 d 内及 1 年以上占比较大,提示服用托法替布初期以及长期服用该药时需更加注意 ADE 的监控。报告的结局转归中去掉表述不清和其他项,占据前 3 位的分别是住院(10.41%)、死亡(2.91%)、危及生命(0.66%),表明托法替布相关 ADE 的后果较为严重。值得注意的是,虽然报告中女性案例远远多于男性,男女比例约为 1:4,该比例与托法替布的主要适应证(RA)的男女患病比^[7,23]基本一致,因此不能认为女性服用托法替布的 ADE 发生率高于男性。

3.2 托法替布 ADE 的阳性信号及其 SOC 分布

本研究共挖掘出阳性信号 263 个,涉及 26 个 SOC。阳性信号中例数最多的前 10 位为疼痛、病情恶化、关节痛、肢体疼痛、COVID-19、鼻咽炎、外周肿胀、肌肉骨骼强直、关节肿胀和尿路感染;信号强度最高的前 10 位为气促、对天气变化的敏感、结节性骨关节炎、拉塞格征阳性、滑膜病变、结核菌素试验阳性、链杆菌感染、血胆固醇升高、脂质升高和乙型肝炎病毒检测阳性。涉及例数最多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应,主要包括各种疼痛反应;其次是各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,主要包括各个关节、骨骼、肌肉的病变、炎症、肿胀等各种不适;第三是感染及侵袭类疾病,包括各种细菌、真菌和病毒的感染。在托法替布的中国与美国说明书中添加黑框警告的严重感染、死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成在本研究中均有检出;说明书中常见的不良反应包括上呼吸道感染、鼻咽炎、腹泻、头痛、高血压,也均有对应信号检出,验证了本研究的可靠性。

3.3 托法替布新的 ADE 信号

在发生例数和信号强度前 20 位中的 ADE 中,发现 7 个新

的信号,分别为病情恶化、肌肉骨骼强直、记忆受损、听觉减退、对天气变化的敏感、便血、气促。病情恶化指原有临床症状、体征、实验室指标、器官功能或整体生理状态出现加重,这可能是托法替布所致的不良反应,也可能是托法替布对疾病的治疗效果欠佳导致疾病进展所致。说明书中针对 RA、银屑病关节炎和强直性脊柱炎 3 种适应证均未提及该不良反应。肌肉骨骼强直指骨骼肌、关节及周围软组织因痉挛、僵硬,导致躯体屈伸、运动功能障碍。说明书中关于各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的描述包括肌肉骨骼疼痛、关节痛、肌腱炎和关节肿胀,缺乏肌肉骨骼强直的相关表述。便血属于胃肠道系统不良反应,说明书中胃肠系统不良反应包括腹痛、消化不良、呕吐、胃炎、恶心和消化道出血,其中,胃炎与消化道出血可能导致便血,但便血也可能是黏膜损伤、凝血障碍、便秘、痔疮等其他原因造成的。尤为需要关注的是精神类 ADE,气促的上报频次为 787 次,ROR₀₂₅ 为 68.1,在所有阳性信号中高居首位;其他的精神病类不良信号还包括心境抑郁、濒死体验、缄默症、拖延和起床困难症。说明书中的精神病类不良反应只有失眠一项,失眠可能是气促、抑郁等精神问题导致的,但无法代替或概括任何一项不良信号。此外,累及神经系统的 ADE 也需重点关注,记忆受损的上报频次为 2 546 次,ROR₀₂₅ 为 2.68;听觉减退的上报频次为 1 435 次,ROR₀₂₅ 为 4.1,其他神经系统 ADE 还包括运动失调、坐骨神经痛、腕管综合征、神经压迫、书写困难、窦性头痛、带状疱疹后神经痛、诵读困难、坐骨神经病、冷刺激性头痛、神经根痛、Tinel 征,不仅包含外周神经系统还包含了中枢神经系统的相关症状。说明书中神经系统的不良反应只有头痛与感觉异常,说明书中头痛在其他不良反应中提及,但没有提及头痛种类及原因;感觉异常的描述过于模糊,无法概括运动失调、书写困难、诵读困难等症状;未提及记忆受损、听觉减退和各种神经疼痛、病变等症状。对天气变化的敏感可能是生理因素和心理因素共同造成的,说明书中无相关描述。目前,针对托法替布 ADE 的研究主要集中在心血管事件、恶性肿瘤、严重感染等方面^[10,19],对患者神经系统和精神方面的问题缺乏关注,国内外均未见相关报道。

3.4 创新性与局限性

与以往基于 FAERS 数据库挖掘托法替布 ADE 信号的报告相比^[7,20-22],本文的创新性:(1)使用 ROR 法作为主要的信号检测方法,同时采用 MHRA 法、BCPNN 法和 MGPS 法联合分析,尽可能避免偏倚和假阳性信号。(2)所研究的数据量更大,尤其是中国地区上报的数量达到以往研究的 2 倍以上。(3)对 ADE 发生时间进行了分析,发现用药 7 d 内与长期用药后(365 d 后)发生不良反应的例数较多。(4)所发现新的 ADE 信号中,病情恶化、骨骼肌强直、濒死体验、缄默症、拖延症、起床困难症、书写困难和诵读困难尚未见报道。(5)目前,国内外对托法替布精神疾病和神经系统相关 ADE 的关注较少,本研究对这方面的内容进行了补充,弥补了说明书在安全警示方面的不足。

本研究的局限性:(1)由于 FAERS 数据库采用自发呈报系统,有部分报告者缺乏相应的知识技能,存在少报、漏报、报告不准确等情况,可能会使得结果与现实存在偏移。(2)研究中的报告大部分来自美国、加拿大、阿根廷,中国的报告数量较少,研究结果应用于我国时可能会有所偏差。(3)虽然本研究采用了 4 种不均衡性分析方法共同检测阳性信号,假阳性的概率较小,但这仅能表明统计学上的关联^[24],无法证明研究结果与生物学之间的因果关系,还需进一步的临床验证。

综上所述,本研究对 FAERS 数据库中托法替布潜在的 ADE 信号进行分析,发现其 ADE 分布范围较广,除目前备受关注的心血管不良事件、恶性肿瘤、严重感染等 ADE 外还包括精神系统疾病和神经系统疾病(包括中枢神经和外周神经);短期和长期用药均可发生;发生率较高的年龄段为 55~70 岁;结局与转归中严重后果(如住院、死亡、危及生命等)的占比较高。临床应用托法替布时应充分进行评估,用药后应密切关注患者的身心健康状况,确保用药合理。

参考文献

[1] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院),中国医师协会风湿免疫专科医师分会,中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会,等. 2024 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(11): 1059-1077.

[2] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001.

[3] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[4] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.

[5] JIANG N, LI Q, LI H B, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT) V: sex impacts rheumatoid arthritis in Chinese patients[J]. Chin Med J, 2022, 135(18): 2210-2217.

[6] 色日格楞, 艾星, 李远红, 等. Janus 激酶抑制药安全性的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(11): 1646-1650.

[7] 韩强, 潘晨, 郑明伟, 等. 托法替布安全警戒信号挖掘与分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1125-1131.

[8] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BERGSTRA S A, et al. Correction: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update[J]. Ann Rheumatic Dis, 2023, 82(3): e76.

[9] FRAENKEL L, BATHON J M, ENGLAND B R, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(7): 1108-1123.

[10] D'AMICO F, PEYRIN-BIROULET L, DANESE S. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(18): 1766-1768.

[11] PAPASOTIRIOU S D, MEADER R, EHRENPREIS E. S1039 tofacitinib-associated adverse vascular events reported to the federal adverse event reporting system (FAERS) database [J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(Suppl. 10): e753.

[12] ZHOU J T, CAI R H, NIU P G, et al. Venous thromboembolism events associated with tofacitinib in rheumatoid arthritis patients: a real-world study from FAERS database[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2026, 399(3): 3961-3967.

[13] Health Canada. 加拿大提示 JAK 抑制剂(托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼)严重心脏相关问题、血栓、癌症和死亡的潜在风险 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(11): 1078.

[14] CASTER O, AOKI Y, GATTEPAILLE L M, et al. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations[J]. Drug Saf, 2020, 43(5): 479-487.

[15] SHARMA A, KUMAR A. Identification of novel signal of clobazam-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a disproportionality analysis [J]. Acta Neurol Scand, 2022, 146(5): 623-627.

[16] ZOU F, CUI Z W, LOU S Y, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1338902.

[17] LIU S Y, YUAN Z, RAO S C, et al. Adverse drug reactions related to methotrexate: a real-world pharmacovigilance study using the FAERS database from 2004 to 2024 [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1586361.

[18] TANAKA Y, LUO Y M, O'SHEA J J, et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach [J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(3): 133-145.

[19] BEZZIO C, VERNERO M, RIBALDONE D G, et al. Cancer risk in patients treated with the JAK inhibitor tofacitinib: systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2023, 15(8): 2197.

[20] 刘畅, 袁恒杰. 基于 Open FDA 平台挖掘托法替布药物不良反应的临床分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2099-2102.

[21] 刘培尧, 鄢荣, 游蓝, 等. 基于 FAERS 数据库对托法替布药物不良事件信号的挖掘与分析[J]. 医药导报, 2023, 42(6): 922-926.

[22] 司方莹, 薛莹, 卢晓静, 等. 基于真实世界对托法替布上市后不良事件信号的挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(22): 2407-2410, 2420.

[23] 刘泽玉, 陈润, 王洪贵, 等. 基于 FAERS 的托法替布超敏性及栓塞和血栓不良事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2023, 32(12): 108-112.

[24] 陈亚昆, 周鹏翔, 孙瑞芳, 等. 基于 FAERS 数据库的托伐普坦不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2022, 33(3): 352-357.

(收稿日期:2025-12-23 修回日期:2026-03-13)