



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.12

文章编号: 2095-1264(2024)03-0339-11

基于 FAERS 数据库的 PD-1/PD-L1 抑制剂 免疫相关不良事件信号分析^{*}

柳鹏程¹, 徐晓丽¹, 敬赞鑫¹, 周 明¹, 刘 源^{2*}

(¹中国药科大学药品监管科学研究院, 江苏南京, 211198; ²镇江市药品不良反应监测中心,
江苏镇江, 212021)

摘要: 目的 基于美国 FAERS 数据库挖掘帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗的免疫相关不良事件(irAE)信号,为降低临床用药风险和药品上市后安全性监测提供导向和参考。**方法** 提取美国 FAERS 数据库 2012 年第四季度至 2022 年第一季度的不良事件报告,采用报告比值比法、MHRA 综合标准法、贝叶斯置信递进神经网络法(BCPNN)展开信号检测,应用标准 MedDRA 分析查询(Standardized MedDRA Queries, SMQ)在特定“免疫介导/自身免疫性疾病”中广义检索 irAEs 信号,分析四种 PD-1/PD-L1 抑制剂导致 irAEs 的共有特征。**结果** 统计分析结果显示,纳武利尤单抗不良事件报告数最多且逐年增幅最大,不良事件患者中男性群体和老年群体占比较高,且主要临床结局为其他严重的重要医疗事件、住院和死亡。信号检测结果显示,四种 PD-1/PD-L1 抑制剂共检出 23 个 irAEs 信号,包括脑炎、重症肌无力、甲状腺疾病、类天疱疮、结肠炎、肌炎、肝炎、暴发性 1 型糖尿病等,累及 11 个系统器官分类(SOC);其中年龄差异性信号较多,主要表现为免疫性血小板减少症、肌炎、心肌炎在老年群体中高发。**结论** PD-1/PD-L1 抑制剂 irAEs 信号累及 SOC 范围较广泛,建议临床用药前详细询问患者既往病史,尤其需要关注老年群体的用药风险,加强免疫相关不良事件的早期管理和迅速评估;注重中国用药群体免疫相关不良事件数据的收集和分析,挖掘其不良反应特征,不断完善药品说明书,促进我国临床安全、合理使用 PD-1/PD-L1 抑制剂。

关键词: PD-1/PD-L1 抑制剂; 免疫相关不良事件; 信号检测; 标准 MedDRA 分析查询

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Analysis of immune-related adverse events induced by PD-1/PD-L1 inhibitors based on FAERS^{*}

LIU Pengcheng¹, XU Xiaoli¹, JING Yunxin¹, ZHOU Ming¹, LIU Yuan^{2*}

(¹Institute of Regulatory Science for Medical Products, China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, Jiangsu, China;

²Zhenjiang Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Zhenjiang, 212021, Jiangsu, China)

Abstract: Objectives To mine the immune-related adverse event (irAE) signals of pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab and durvalumab based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), so as to provide guidance and reference for reducing clinical risks and post-marketing safety monitoring. **Methods** Adverse event reports were extracted from the fourth quarter of 2012 to the first quarter of 2022 in FAERS. The reporting odds ratio (ROR), comprehensive standard method (MHRA) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) were used to conduct signal detection. Standardized MedDRA Queries (SMQ) was applied to broadly retrieve signals about irAEs in immune-mediated/autoimmune diseases, which aimed to analyze the common characteristics of irAEs caused by the four PD-1/PD-L1 inhibitors.

^{*}基金项目:2022 年度镇江市科技创新资金(政策引导计划—软科学研究)项目(RK2022036)。

作者简介:柳鹏程,男,博士,副教授,研究方向:药物警戒、真实世界数据研究。

^{*}通信作者:刘源,女,硕士,主任药师,研究方向:食品、药品检测与监测。

Results Statistical analysis results revealed that the number of adverse events reported for nivolumab was the highest and increased the most year by year. Male and elderly patients constituted a larger proportion of those experiencing adverse events, and the main clinical outcomes were other serious important medical events, hospitalization and death. Signal detection results identified a total of 23 signals for irAEs across the four PD-1/PD-L1 inhibitors, including encephalitis, myasthenia gravis, thyroid disorders, pemphigoid, colitis, myositis, hepatitis, and fulminant type 1 diabetes and so on, affecting 11 system organ classes (SOC). Age-specific signals were more prevalent and predominantly manifested as immune thrombocytopenia in addition to myositis and myocarditis among the elderly population. **Conclusion** Signals about irAEs induced by PD-1/PD-L1 inhibitors affect a wide range of SOC. Therefore, it is recommended that clinicians obtain a detailed history of the patient's previous illnesses before administering the drug. Special attention should be paid to the risk of drug use in the elderly population. Early management and prompt assessment of irAEs should be strengthened. Emphasis should be placed on collecting and analyzing immune-related adverse event data in the Chinese drug-using population to identify its adverse reaction characteristics and continuously improve the drug's package insert. This approach will promote the safe and rational use of PD-1/PD-L1 inhibitors in clinical practice in China.

Keywords: PD-1/PD-L1 inhibitor; Immune-related adverse event; Signal detection; Standardized MedDRA Queries

0 前言

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的不断发展革新了临床肿瘤治疗方式,其介导的免疫疗法已成为继手术治疗、化学药物治疗、放射治疗之后的第四大肿瘤治疗方法^[1]。程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)信号通路已成为新型免疫治疗靶点,PD-1/PD-L1 抑制剂是目前研究最多、临床发展最快的免疫治疗药物,越来越受到临床关注^[2]。PD-1/PD-L1 抑制剂能够阻断 T 淋巴细胞表面的 PD-1 受体与肿瘤细胞表面的 PD-L1 配体之间的结合,使功能受抑制的 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别功能,从而激活自身免疫系统而达到抗肿瘤的作用^[3]。

目前 PD-1 抗体抑制剂以帕博利珠单抗(简称 K 药)、纳武利尤单抗(简称 O 药)为代表^[4],PD-L1 抗体抑制剂以阿替利珠单抗(简称 T 药)、度伐利尤单抗(简称 I 药)为代表^[5]。临床上被广泛应用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、肝癌等多种恶性肿瘤的治疗。PD-1/PD-L1 抑制剂可通过解除免疫抑制状态,提高患者生存率,获得良好疗效,但同时也会产生一系列安全性问题,如免疫系统活性过度增强,从而导致免疫机制介导的不良事件,即免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)^[6]。

自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)数据库是上市后安全用药信号检测的主要信息来源。随着数据的不断累积,传统人工审查方法存在耗时、耗力及时间滞后性等局限,计算机辅助信号检测方法的发展大大提高了监管效率^[7]。帕博

利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗分别于 2014 年 9 月、2014 年 12 月、2016 年 5 月、2017 年 5 月获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市。在我国,这四种具有代表性的 PD-1/PD-L1 抑制剂从 2018 年起开始上市,不良事件上报数量较少,不足以展开分析。目前国内针对 PD-1/PD-L1 抑制剂信号检测研究较少,尚未见共有 irAEs 信号特征的挖掘与分析^[8-11]。因此,本研究拟提取四种 PD-1/PD-L1 抑制剂在美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)中的不良事件报告展开研究,以期发现该类药品共有 irAEs 的发生特征,为我国临床合理用药和上市后监管提供参考。

1 方法

1.1 数据来源及处理

提取 FAERS 数据库中 2012 年第四季度至 2022 年第一季度的不良事件报告^[12]。该数据库的不良事件要求以《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)中的首选语(preferred term, PT)上报。本研究将 MedDRA 25.0 中的不良事件 PT 映射至系统器官分类(system organ class, SOC)层级,剔除原始数据中的重复报告及患者年龄、性别、临床结局等关键信息缺失的报告后,分别以“pembrolizumab、pembrolizumab injection、Keytruda”“nivolumab、nivolumab injection、Opdivo”“atezolizumab、atezolizumab injection、Tecentriq”“durvalumab、durvalumab injection、Imfinzi”为检索词,限定字段为首要怀疑药品(primary suspect, PS),提取帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐

利尤单抗的不良事件报告展开分析。数据下载形式为 ASCII,数据库管理存储系统为 MySQL,数据可视化管理工具为 Navicat Premium 15,统计分析和信号检测均在 Python3.9 程序中开展。

1.2 信号检测方法

研究采用比值失衡测量法中的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、英国药品及保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)综合标准法、贝叶斯置信递进神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)三种方法开展信号检测^[13],比值失衡测量法四格表见表 1,方法描述及信号生成标准见表 2。标准 MedDRA 分析查询(Standardized

MedDRA Queries, SMQ)是经过验证的涉及某种特定医学状况或关注领域的若干组 MedDRA 术语,通常在 PT 层级^[14]。为寻找四种 PD-1/PD-L1 抑制剂所有可能的 irAEs 信号,本研究借助 SMQ 分析查询工具,以“免疫介导/自身免疫性疾病”进行广义检索。

表 1 比值失衡测量法 2×2 四格表

Tab. 1 Two-by-two contingency table for the measure of disproportionality

	目标 ADR	其他 ADR	总计
目标药品	A	B	A+B
其他药品	C	D	C+D
总计	A+C	B+D	n=A+B+C+D

表 2 比值失衡测量法及信号生成标准

Tab. 2 Measure of disproportionality and signal generation criteria

方法	公式	信号生成标准	信号强弱判断
ROR 法	$ROR = AD/BC$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}\right)}}$	$A \geq 3$; $ROR\ 95\%CI$ 下限 > 1	ROR 值越大,信号越强
MHRA 法	$PRR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$ $PRR\ 95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{A+B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{C+D}}}$	$A \geq 3$; $PRR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$	PRR 值越大,信号越强
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{A(A+B+C+D)}{(A+B)(A+C)}$	$A \geq 3$; $IC-2SD > 0$	IC-2SD 值越大,信号越强

1.3 差异性信号检测

本研究的差异性不良反应信号检测主要探讨 PD-1/PD-L1 抑制剂共有 irAEs 信号在不同性别(男性/女性)、年龄(老年/其他年龄)、国家及地区(中国/其他国家及地区)用药群体之间的特征。以比值比和差异性信号检测四格表(表 3)为基础,计算 OR 值 $[OR = (ad)/(bc)]$ 评估相对风险比。OR > 1,表明目

标分组是目标不良事件的高风险组别,且 OR 值越大风险越高;0 < OR < 1,表明其他分组是目标不良事件的高风险组别,且 OR 值越小风险越高。以 Bonferroni 校正后的 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

综合报告数和风险评判标准,差异性信号生成条件为: $a > 5$ 、 $c > 5$ 、 $a+c > 50$; $\log_2 OR > 1$ 或 $\log_2 OR < -1$; $P < 0.05$ ^[15]。

表 3 差异性信号检测 2×2 四格表

Tab. 3 Two-by-two contingency table for differential signal detection

目标药品	目标不良事件	其他不良事件	总计
女性/老年群体/中国地区*(目标分组)	a	b	a+b
男性/其他年龄群体/其他国家及地区(其他分组)	c	d	c+d
总计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

注:*国家及地区差异性信号检测主要分析中国用药群体高风险信号。

Note: *National and regional differential signal detection mainly analyzes the high-risk signals of Chinese drug users.

2 结果

2.1 报告基本情况

从 FAERS 数据库中共提取帕博利珠单抗报告

21 281 份,纳武利尤单抗报告 46 270 份,阿替利珠单抗报告 6 745 份,度伐利尤单抗报告 3 192 份。报告年份主要集中在 2018—2022 年,且不良事件报告数均随年份增加呈增长趋势,其中纳武利尤单抗报告

数最多且逐年增长幅度最大;报告类型多为加急报告,即药品上市许可持有人必须回顾国内外所有相关的新的和严重不良事件,并于 15 天内上报 FDA^[16],其中阿替利珠单抗加急报告占比最高,为 95.67%。依据 FDA 年龄划分标准,四种药品不良事件报告患者主要集中在 22 岁以上成年人群,且均以 >65 岁的老年群体为主;男性患者不良事件报告占比大于女性,尤其是度伐利尤单抗,男女性别比约为 2.24:1;患者主要临床结局均为其他严重的重要医疗事件、住院和死亡(表 4)。

表 4 PD-1/PD-L1 抑制剂不良事件报告描述性统计分析
Tab. 4 Descriptive statistical analysis of adverse events reported for PD-1/PD-L1 inhibitors

项目	帕博利珠单抗		纳武利尤单抗		阿替利珠单抗		度伐利尤单抗	
	例数	百分比/%	例数	百分比/%	例数	百分比/%	例数	百分比/%
报告例数	21 281	100	46 270	100	6 745	100	3 192	100
报告年份								
2014	57	0.27	92	0.20	—	—	—	—
2015	483	2.27	1 639	3.54	—	—	—	—
2016	1 454	6.83	4 736	10.24	290	4.30	—	—
2017	2 190	10.29	5 938	12.83	684	10.14	15	0.47
2018	3 751	17.63	7 372	15.93	352	5.22	235	7.36
2019	3 854	18.11	8 718	18.84	717	10.63	726	22.74
2020	3 473	16.32	7 711	16.67	965	14.31	879	27.54
2021	4 376	20.56	7 703	16.65	2 409	35.72	1 018	31.89
2022 Q1	1 643	7.72	2 361	5.10	1 328	19.69	319	9.99
报告类型								
加急报告	16 065	75.49	41 486	89.66	6 453	95.67	2 751	86.18
定期报告	4 819	22.64	4 099	8.86	227	3.37	413	12.94
直接报告	397	1.87	685	1.48	65	0.96	28	0.88
主要报告国家								
美国	9 663	45.41	18 482	39.94	1 484	22.00	846	26.50
日本	5 652	26.56	7 801	16.86	2 324	34.46	1 208	37.84
法国	1 062	4.99	4 482	9.69	356	5.28	175	5.48
韩国	486	2.28	2 576	5.57	227	3.37	17	0.53
中国	439	2.06	200	0.43	94	1.39	39	1.22
患者性别								
男性	12 395	58.24	29 526	63.81	4 005	59.38	2 165	67.83
女性	8 565	40.25	16 156	34.92	2 518	37.33	965	30.23
不详	321	1.51	588	1.27	222	3.29	62	1.94
患者年龄								
<22 岁	64	0.30	286	0.62	13	0.19	2	0.06
22~65 岁	5 357	25.17	16 081	34.75	2 071	30.70	776	24.31
>65 岁	9 359	43.98	19 008	41.08	3 265	48.41	1 567	49.09
不详	6 501	30.55	10 895	23.55	1 396	20.70	847	26.54
临床结局								
死亡	5 410	16.08	14 532	17.92	1 653	20.27	816	20.61
生命威胁	1 481	4.40	3 320	4.09	291	3.57	183	4.62
住院	7 807	23.21	21 304	26.26	2 911	35.69	979	24.73
残疾	805	2.39	863	1.06	85	1.04	80	2.02
先天性畸形	8	0.02	10	0.01	—	—	1	0.03
采取干预措施以防止永久损伤	15	0.04	30	0.04	4	0.05	2	0.05
其他严重的重要医疗事件	13 798	41.01	37 507	46.24	2 857	35.03	1 557	39.33
不详	4 319	12.84	3 546	4.37	355	4.35	341	8.61

2.2 irAEs 信号检测结果

本研究信号均满足 ROR、MHRA、BCPNN 法的信号生成标准,共挖掘出帕博利珠单抗 609 个信号,纳武利尤单抗 804 个信号,阿替利珠单抗 342 个信号,度伐利尤单抗 142 个信号。经特定“免疫介导/自身免疫性疾病”SMQ 检索,发现四种 PD-1/PD-L1 抑制剂 irAEs 信号数分别为 137(22.50%)、158(19.65%)、61(17.84%)、32(22.54%)。

四种 PD-1/PD-L1 抑制剂 irAEs 共累及 17 个系统器官分类(system organ class, SOC),其中各类神经系统疾病,内分泌系统疾病,皮肤及皮下组织类疾病,胃肠系统疾病,各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,肝胆系统疾病,血液及淋巴系统疾病,代谢及营养类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,心脏器官疾病和感染及侵染类疾病为四种药品的 11 个共有 SOC(图 1)。本研究重点分析以上共有 SOC 层级下四种 PD-1/PD-L1 抑制剂的共同 irAEs 信号。

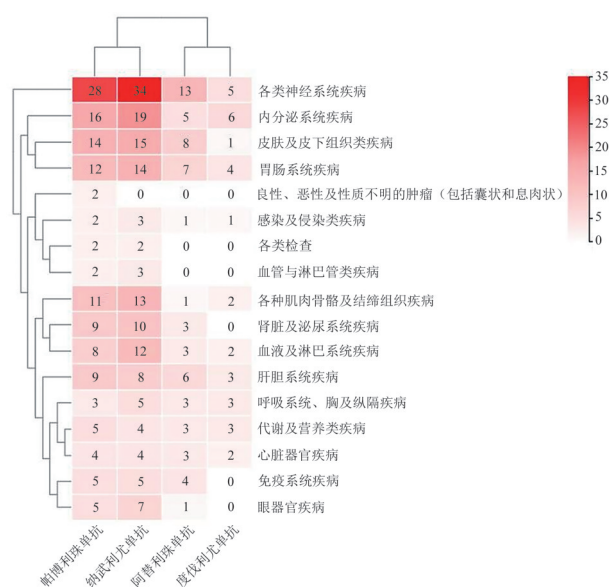


图 1 PD-1/PD-L1 抑制剂 irAEs 信号计数

Fig. 1 Signal counts of irAEs induced by PD-1/PD-L1 inhibitors

四种 PD-1/PD-L1 抑制剂共同检出 23 个 irAEs 信号,在 PD-1 抑制剂中,免疫介导的小肠结肠炎是帕博利珠单抗($ROR=119.52$, $PRR=119.18$, $IC-2SD=5.77$)和纳武利尤单抗($ROR=131.74$, $PRR=131.40$, $IC-2SD=6.02$)的共同最强信号。在 PD-L1 抑制剂中,阿替利珠单抗经 ROR、MHRA 法检出的最强信号为免疫介导的肝炎($ROR=67.12$, $PRR=67.03$),经 BCPNN 法检出的最强信号为脑炎($IC-2SD=4.14$);度伐利尤单抗经 ROR、MHRA 法检出的最强信号为边

缘叶脑炎($ROR=79.20$, $PRR=79.16$),经 BCPNN 法检出的最强信号为甲状腺功能减退症($IC-2SD=3.20$)。

各类神经系统疾病共有信号为边缘叶脑炎、格林巴利综合征、重症肌无力和自身免疫性脑炎,其中,重症肌无力在 PD-1 抑制剂中信号最强;内分泌系统疾病共有信号均为甲状腺疾病,即甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺炎,该类信号在纳武利尤单抗中发生频数最高且信号最强;皮肤及皮下组织类疾病共有信号仅涉及类天疱疮;胃肠系统疾病共有信号均为结肠炎,包括免疫介导的小肠结肠炎、自身免疫性结肠炎,其中纳武利尤单抗在四种药品中的发生频数和信号强度均排名最高;各种肌肉骨骼及结缔组织疾病共有信号仅涉及肌炎;肝胆系统疾病共有信号均为肝炎,包括免疫介导的肝炎、自身免疫性肝炎;血液及淋巴系统疾病共有信号仅涉及免疫性血小板减少症;代谢及营养类疾病共有信号均为糖尿病相关疾病,即 1 型糖尿病、暴发性 1 型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒;心脏器官疾病共有信号包括心包炎和心肌炎;感染及侵染类疾病共有信号仅涉及脑炎(表 5)。

2.3 差异性信号检测分析

23 个共有 irAEs 经差异性信号检测分析,共显示出 12 个差异性信号,且主要集中在年龄差异性。

在性别差异性信号中,帕博利珠单抗显示甲状腺疾病($OR=2.19$)在女性群体中高发,类天疱疮($OR=0.46$)在男性群体中高发;度伐利尤单抗显示肝炎($OR=5.83$)在女性群体中高发,并且是风险最高的差异性信号。

在年龄差异性信号中,心肌炎、肌炎在 PD-1/PD-L1 抑制剂中表现为老年群体高风险,免疫性血小板减少症在 PD-1 抑制剂中表现为老年群体高风险;此外,纳武利尤单抗导致的重症肌无力($OR=3.63$)、类天疱疮($OR=2.79$)在老年群体中高发(表 6)。

3 讨论

3.1 不良事件报告的基本特征

四种 PD-1/PD-L1 抑制剂中不良事件报告数最多,且随年份增速最快的为纳武利尤单抗。四种药品不良事件报告类型主要为加急报告,且患者主要临床结局均为其他严重的重要医疗事件、住院和死亡,提示四种 PD-1/PD-L1 抑制剂相关不良事件多为严重且非预期的不良事件。患者中老年群体占

表 5 PD-1/PD-L1 抑制剂共有 irAEs
Tab. 5 The irAEs common to PD-1/PD-L1 inhibitors

PT	帕博利珠单抗			纳武利尤单抗			阿替利珠单抗			度伐利尤单抗		
	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD
各类神经系统疾病												
边缘叶脑炎*	12	31.71 (17.78, 56.56)	31.70 (312.44)	2.40	19	23.93 (15.02, 38.14)	23.93 (367.40)	2.76	5	49.74 (20.53, 120.48)	49.72 (188.94)	1.25
格林巴利综合征	40	9.81 (7.18, 13.41)	9.80 (303.24)	2.54	78	9.00 (7.18, 11.27)	8.99 (531.19)	2.67	23	21.69 (14.38, 32.70)	21.66 (429.27)	2.94
重症肌无力	177	36.50 (31.38, 42.47)	36.40 (5 756.13)	4.64	247	24.11 (21.18, 27.44)	24.07 (5 059.14)	4.18	21	15.97 (10.40, 24.53)	15.95 (277.86)	2.63
自身免疫性脑炎	20	16.89 (10.84, 26.32)	16.88 (276.42)	2.61	53	21.64 (16.38, 28.58)	21.63 (957.68)	3.50	10	32.25 (17.28, 60.17)	32.23 (268.93)	2.19
内分泌系统疾病												
甲状腺功能减退症	353	11.88 (10.69, 13.20)	11.81 (3 425.99)	3.34	922	14.82 (13.87, 15.83)	14.72 (11 265.11)	3.70	92	11.81 (9.62, 14.51)	11.75 (890.47)	3.09
甲状腺功能亢进症	154	11.04 (9.41, 12.95)	11.01 (1 370.61)	3.12	425	14.55 (13.20, 16.04)	14.51 (5 102.47)	3.61	40	10.95 (8.02, 14.95)	10.93 (349.50)	2.68
甲状腺炎	69	24.70 (19.42, 31.41)	24.67 (1 490.44)	3.82	224	40.46 (35.21, 46.50)	40.39 (7 609.43)	4.76	10	13.42 (7.21, 24.98)	13.41 (102.24)	1.78
甲状腺疾病	109	6.96 (5.77, 8.41)	6.95 (544.33)	2.43	196	5.86 (5.08, 6.74)	5.85 (769.06)	2.28	13	3.18 (1.84, 5.48)	3.18 (17.26)	0.69
皮肤及皮下组织类疾病												
类天疱疮*	102	14.87 (12.22, 18.09)	14.85 (1 276.09)	3.40	353	25.23 (22.64, 28.12)	25.17 (7 574.55)	4.30	7	3.86 (1.84, 8.11)	3.86 (12.09)	0.49
胃肠系统疾病												
结肠炎	355	10.03 (9.03, 11.14)	9.98 (2 819.72)	3.11	1 122	15.22 (14.34, 16.17)	15.10 (14 105.13)	3.75	96	10.38 (8.49, 12.69)	10.32 (795.95)	2.94
免疫介导的小肠结肠炎	172	119.52 (101.64, 140.54)	119.18 (17 095.60)	5.77	340	131.74 (116.11, 149.48)	131.40 (31 131.92)	6.02	20	46.54 (29.90, 72.43)	46.48 (830.72)	3.23
自身免疫性结肠炎	61	71.04 (54.58, 92.47)	70.97 (3 753.35)	4.61	129	78.69 (64.90, 95.41)	78.61 (7 878.72)	5.14	8	33.04 (16.45, 66.36)	33.02 (214.78)	1.88
									4	32.80 (12.27, 87.67)	32.78 (92.93)	0.86

续表 5

PT	帕博利珠单抗				纳武利尤单抗				阿替利珠单抗				度伐利尤单抗			
	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC- 2SD
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病																
肌炎	165	23.12 (19.79, 27.01)	23.06 (3 348.87)	4.08	345	23.27 (20.86, 25.96)	23.21 (6 819.37)	4.20	41	21.66 (15.92, 29.46)	21.60 (778.91)	3.40	15	15.73 (9.47, 26.13)	15.71 (191.55)	2.31
肝胆系统疾病																
肝炎	157	7.58 (6.47, 8.87)	7.56 (878.05)	2.62	382	8.69 (7.85, 9.63)	8.67 (2 517.76)	2.90	52	9.64 (7.34, 12.66)	9.61 (391.17)	2.65	12	4.42 (2.51, 7.79)	4.42 (28.37)	1.00
免疫介导的肝炎	109	100.78 (82.43, 123.23)	100.60 (9 298.16)	5.33	163	75.31 (63.49, 89.32)	75.21 (9 611.09)	5.24	21	67.12 (43.52, 103.53)	67.03 (1 268.99)	3.43	4	25.01 (9.36, 66.80)	25.00 (69.39)	0.81
自身免疫性肝炎	83	13.19 (10.62, 16.40)	13.18 (904.76)	3.18	267	20.57 (18.18, 23.29)	20.53 (4 645.48)	4.00	23	13.94 (9.25, 21.00)	13.92 (261.69)	2.58	4	4.82 (1.81, 12.84)	4.81 (8.57)	0.16
血液及淋巴系统疾病																
免疫性血小板减少症	41	15.32 (11.24, 20.88)	15.31 (522.54)	3.04	51	8.89 (6.73, 11.74)	8.88 (339.51)	2.51	7	9.92 (4.72, 20.84)	9.92 (47.39)	1.20	4	5.83 (2.19, 15.55)	5.83 (11.53)	0.28
代谢及营养类疾病																
1 型糖尿病	153	32.17 (27.35, 37.84)	32.09 (4 375.56)	4.45	229	22.85 (19.98, 26.13)	22.81 (4 439.18)	4.10	29	22.70 (15.74, 32.72)	22.66 (574.02)	3.18	12	18.66 (10.58, 32.90)	18.63 (182.37)	2.18
暴发性 1 型糖尿病*	39	32.12 (23.30, 44.29)	32.10 (1 093.51)	3.67	238	119.28 (102.78, 138.42)	119.06 (20 240.75)	5.79	13	40.14 (23.21, 69.43)	40.11 (450.64)	2.62	4	24.41 (9.14, 65.20)	24.40 (67.57)	0.81
糖尿病酮症酸中毒	103	4.24 (3.49, 5.15)	4.23 (249.76)	1.75	269	5.19 (4.60, 5.86)	5.18 (889.50)	2.16	19	3.01 (1.92, 4.71)	3.00 (23.40)	0.80	14	4.42 (2.62, 7.48)	4.42 (33.67)	1.10
心脏器官疾病																
心包炎	29	2.40 (1.67, 3.46)	2.40 (22.28)	0.67	95	3.68 (3.01, 4.51)	3.68 (180.70)	1.53	13	4.16 (2.41, 7.16)	4.15 (28.01)	0.99	5	3.19 (1.33, 7.67)	3.19 (5.48)	0.04
心肌炎	183	19.90 (17.25, 23.16)	19.93 (3 180.42)	3.92	495	26.40 (24.08, 28.94)	26.30 (11 114.89)	4.41	51	21.09 (16.01, 27.80)	21.03 (945.59)	3.51	15	12.31 (7.41, 20.44)	12.28 (144.10)	2.12
感染及感染类疾病																
脑炎	77	12.55 (10.02, 15.73)	12.54 (791.61)	3.10	185	14.36 (12.39, 16.64)	14.34 (2 184.68)	3.47	59	37.10 (28.68, 47.99)	36.96 (2 001.03)	4.14	8	9.90 (4.95, 19.82)	9.89 (55.27)	1.35

注：*表示检出信号在四种药品说明书存在未予提示的情况，其中边缘叶脑炎、暴发性 1 型糖尿病在四种药品说明书中均未显示，类天疱疮在帕博利珠单抗和阿替利珠单抗和度伐利尤单抗药品说明书中未显示。
Note：*It indicated that there was presence of no mention of detected signals in the instructions of four drugs. Specifically, marginal lobe encephalitis and fulminant type 1 diabetes were not listed in the instructions for all four drugs, while pemphigoid was absent from the instructions of pembrolizumab and durvalumab.

表 6 PD-1/PD-L1 抑制剂共有 irAEs 差异性信号
Tab. 6 Differential signals of common irAEs induced by PD-1/PD-L1 inhibitors

药品	差异性信号	高风险群体*	OR 值	校正 P 值
帕博利珠单抗	甲状腺疾病	女性	2.19	7.77×10^{-5}
	类天疱疮	男性	0.46	7.71×10^{-4}
	免疫性血小板减少症	老年	3.17	9.57×10^{-4}
	心肌炎	老年	2.58	1.28×10^{-9}
纳武利尤单抗	重症肌无力	老年	3.63	2.34×10^{-21}
	类天疱疮	老年	2.79	1.19×10^{-20}
	肌炎	老年	2.01	2.91×10^{-11}
	免疫性血小板减少症	老年	3.11	1.77×10^{-4}
	心肌炎	老年	2.31	5.39×10^{-20}
阿替利珠单抗	肌炎	老年	2.27	1.89×10^{-2}
	心肌炎	老年	2.11	1.55×10^{-2}
度伐利尤单抗	肝炎	女性	5.83	7.13×10^{-3}

注：*FAERS 数据库中含中国群体数据较少，因此在 PD-1/PD-L1 抑制剂的共有 irAEs 信号中，未检出中国用药群体高风险信号。
Note: *The FAERS database contained less data from the Chinese users, so no high-risk signals specific to the Chinese users were identified in the signals of common irAEs induced by PD-1/PD-L1 inhibitors.

比较大，且主要为男性，提示四种 PD-1/PD-L1 抑制剂不良事件存在年龄和性别差异。

3.2 irAEs 信号的重要特征

信号检测结果显示，临床应用 PD-1/PD-L1 抑制剂引发的 irAEs 重要特征如下：(1) irAEs 累及 SOC 范围较广，如神经系统、内分泌系统、皮肤、胃肠系统、肝胆系统等，相关信号主要包括脑炎、重症肌无力、甲状腺疾病、类天疱疮、结肠炎、肌炎、肝炎、暴发性 1 型糖尿病等。(2) 四种药品说明书中均未予以警示的信号有边缘叶脑炎和暴发性 1 型糖尿病，值得重点关注。(3) 四种药品 irAEs 信号强弱对比显示，帕博利珠单抗和纳武利尤单抗免疫介导性小肠结肠炎发生风险最高；阿替利珠单抗免疫介导的肝炎、脑炎发生风险较高；度伐利尤单抗免疫介导的边缘叶脑炎、甲状腺功能减退症发生风险较高。(4) 四种药品 irAEs 信号强弱对比显示，多数信号在纳武利尤单抗中发生频数最高，PD-1 抑制剂导致的 irAEs 信号强于 PD-L1 抑制剂。(5) 差异性 irAEs 信号检测显示，老年群体高风险信号较多，主要包括免疫性血小板减少症、心肌炎、肌炎等。

3.3 重要 irAEs 信号分析

四种 PD-1/PD-L1 抑制剂的共有 irAEs 累及 SOC 较为广泛，主要原因在于 PD-1/PD-L1 抑制剂可诱导非特异性免疫系统激活，导致一系列系统器官损伤。ICIs 比较常见的 irAEs 涉及皮肤、胃肠、肝胆、内分泌系统等^[17-18]。重点 irAEs 信号分析如下：

(1) 皮肤及皮下组织类疾病。其共有信号为类天疱疮，且 PD-1 抑制剂发生频数高于 PD-L1 抑制剂。皮肤相关不良事件在 ICIs 临床使用过程中发生率较高，以瘙痒、斑丘疹等为常见临床特征，多在用药后 6 周内发生，而类天疱疮是较为少见的自身免疫性疾病，多在用药后 14 周左右发生。该类不良事件常用皮质类固醇治疗，若患者前期出现瘙痒、皮疹，且皮质类固醇治疗无效时，应重点怀疑类天疱疮的发生，一旦出现该事件建议及时停用药物^[19-20]。

(2) 胃肠系统疾病。应重点关注结肠炎，尤其是纳武利尤单抗免疫介导的结肠炎。当前，关于免疫介导性结肠炎临床尚未达成统一诊断标准，建议医务人员在肿瘤免疫治疗初期根据临床经验并借助实验室检查和内镜、影像学检查等展开早期检测和鉴别诊断，并根据结肠炎不良反应分级给予相应治疗措施，防止症状加剧对机体造成不可逆损伤^[21]。

(3) 肝胆系统疾病。应重点关注肝炎等肝损伤信号。目前，针对 PD-1/PD-L1 抑制剂引发的免疫介导性肝损伤的诊断和治疗具有挑战性，患者大多表现为无症状的肝功能指标异常^[22]。因此，建议医务人员在肿瘤免疫治疗期间定期检测患者肝功能，如若发现肝脏功能检查值升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高，则警示肝胆相关 irAEs 的发生。在进行肝损伤相关 irAEs 治疗时，医务人员应根据患者肝损伤级别，判断是否继续免疫抑制治疗。

(4)内分泌系统疾病。irAEs 主要发生在甲状腺,包括甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺炎,且使用帕博利珠单抗治疗的女性患者甲状腺疾病的发生风险较高,与 Zhai 等^[23]研究结果一致。在肿瘤免疫治疗中,甲状腺相关疾病与 PD-1/PD-L1 抑制剂关联性较高,且甲状腺功能减退症的发生频率高于甲状腺功能亢进症^[24]。女性患者甲状腺疾病发生率高于男性,主要是由于女性易发生自身免疫性疾病和内分泌系统紊乱疾病,但相关研究仍未形成统一结果^[25]。

(5)各类神经系统疾病。研究表明,神经系统 irAEs 为罕见不良事件,使用 PD-1 抑制剂治疗的患者神经毒性发生率为 6.1%,发病时间从 6 周到 13 周不等,脑炎和重症肌无力是神经系统常见 irAEs^[17]。脑炎的临床特征与一般脑炎相比无特异性,因此需综合各项实验室检查指标和症状表现等进行诊断^[26]。重症肌无力通常在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗早期发生,且多合并肌炎和心肌炎,容易发展为肌无力危象,因此需重点关注重症肌无力及肌炎、心肌炎等合并症状的诊断及治疗^[27]。

(6)代谢及营养类疾病。1 型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒在药品说明书中均有提示。暴发性 1 型糖尿病是 1 型糖尿病的新亚型,具有血糖浓度升高明显且迅速的特征,且未在药品说明书中予以警示。研究表明,暴发性 1 型糖尿病发生在 ICI 尤其是 PD-1 抑制剂治疗的前 3 个月,其机制尚不明确,可能是由于用药过程中 T 细胞过度活化导致大量胰岛 β 细胞被破坏,从而表现为快速进展的糖尿病^[28-29]。临床应用 PD-1/PD-L1 抑制剂时应注重血糖监测,迅速识别该不良事件的发生。

4 建议

4.1 结合不同 irAEs 临床风险特征,注重早期管理和迅速评估

常见不良反应术语评定标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)是肿瘤治疗相关不良事件分级标准之一^[30],PD-1/PD-L1 抑制剂引发的 irAEs 一般为 1~2 级,一旦发生高级别(3~5 级)irAEs,可能会危及患者生命。irAEs 还存在累及多个 SOC、发生时间多样、剂量-安全性不明确等特征^[31],如免疫介导性结肠炎、肝损伤、脑炎等大多尚未形成统一的临床诊断标准,尤其是本研究四种药品的说明书中均未予以警示的不良事件——边缘

叶脑炎和暴发性 1 型糖尿病,其中边缘叶脑炎早期发生特征不明显,暴发性 1 型糖尿病进展迅速且严重,值得临床重点关注。由于 PD-1 抑制剂相关 irAEs 的发生频数和信号强度大多高于 PD-L1 抑制剂,临床治疗中建议适当选用 PD-L1 抑制剂。

综合共有 irAEs 发生特征,建议医务人员重视早期管理,定期监测患者血糖、肝功能等。针对临床已发生的 irAEs,以 CTCAE 为标准,结合患者各项生化指标及影像学等检查结果,迅速评估其严重程度,及时作出停药或免疫抑制治疗等应对措施。

4.2 重点关注老年群体高风险 irAEs,注重不良事件群体差异性研究

本研究结果显示,老年群体使用 PD-1/PD-L1 抑制剂引发的 irAEs 高风险信号较多。一项探讨使用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗治疗的患者年龄与 irAE 发生关联性的回顾性研究表明, ≥ 75 岁的老年群体因 irAEs 中断治疗的概率更高^[32]。因此,老年群体临床应用 PD-1/PD-L1 抑制剂时,更应强调个体化治疗,并加强用药监测,并重点关心肌炎和肌炎不良事件的发生,同时应避免重症肌无力、肌炎、心肌炎合并症状的发生。

此外,当前充分量化评估 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 irAEs 的群体差异性研究较少,内分泌系统疾病相关 irAEs 的性别差异性问题亟待深入验证分析。

4.3 挖掘中国用药群体不良事件特征,完善药品说明书

PD-1/PD-L1 抑制剂在不同群体中治疗不同类型肿瘤引发的 irAEs 发生率不同。肿瘤免疫治疗在我国应用时间较短,目前,针对中国用药群体的 PD-1/PD-L1 抑制剂 irAEs 毒性谱研究较少^[33],且国内药品说明书中“不良反应”项下缺乏中国用药群体特定信息。因此,未来的研究建议将药品说明书的完善工作与全球药品安全性数据相融合并区分,重点突出中国用药人群不良反应数据。同时,当前基于国内大型真实世界数据开展的 PD-1/PD-L1 抑制剂 irAEs 研究尚未成熟,故建议以各省/市不良反应监测数据为基础,以相应地区医院电子健康记录等数据为补充,分析验证上市后中国用药群体的 irAEs 发生特征。

5 结论

本研究基于美国 FAERS 数据库进行数据挖掘,

可低成本地描述 PD-1/PD-L1 抑制剂共同引发 irAEs 的安全性概况。大多 irAEs 信号已标注于药品说明书中,证明了本研究结果的可靠性;同时,针对未在药品说明书中予以警示的风险信号,相关 ROR、PRR、IC-2SD 信号强度衡量值可为后续量化和评估实际风险大小、制定 irAEs 最佳管理策略等提供导向和参考。

本研究仍存在以下局限性:(1) FAERS 数据库由于其自发呈报的特征,存在漏报、报告质量低、报告信息缺失等问题;(2)数据库缺乏整体用药人群,无法计算不良事件发生率;(3)由于数据数量及质量的有限性,本研究信号检测结果仅代表药品和不良事件之间存在统计学关联,无法提供充足证据判断药品-不良事件之间的因果关系;(4)本研究仍缺乏性别、年龄群体的相应亚组分析,差异性信号检测结果需临床试验、药物流行病学研究、真实世界研究等做支撑;(4)本研究主要基于国外相关数据及药品说明书进行分析,研究结果对于国内用药群体的适用性仍需验证。因此,后续研究可对国内外被动监测数据分析结果进行比较,总结中国群体用药风险特征。

参考文献

- [1] 肖鹏,曹雪涛,王青青.恶性肿瘤免疫治疗的现状及展望[J].实用肿瘤杂志,2016,31(1):5-9.
- [2] COUZIN-FRANKEL J. Cancer immunotherapy [J]. Science, 2013, 342(6165): 1432-1433. DOI: 10.1126/science.342.6165.1432.
- [3] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [4] 范惠莲. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂抗肿瘤研究进展[J].中国药学杂志,2020,55(16):1321-1324. DOI: 10.11669/cpj.2020.16.001.
- [5] 李圣男,周子筠,姜珊,等. PD-1/PD-L1 信号通路抗肿瘤抑制剂的研究进展[J].中国药物化学杂志,2017,27(3):238-244. DOI: 10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2017.03.012.
- [6] 陆舜,刘天舒.免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展[J].中国临床医学,2020,27(6):903-908. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200578.
- [7] HAUBEN M, BATE A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data [J]. Drug Discov Today, 2009, 14(7/8): 343-357. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.12.012.
- [8] 唐学文.基于自发呈报系统的免疫检查点抑制剂上市后安全性研究[D].重庆:重庆医科大学,2018.
- [9] 汪潇潇,陈万一. PD-1/PD-L1 抑制剂相关心肌炎不良反应——基于三大报告系统的真实世界研究[J].中国新药杂志,2019,28(11):1404-1408.
- [10] 李铃,姜安琦,余俊先.基于美国 FAERS 的 PD-1/PD-L1 抑制剂导致肺炎的数据分析[J].中国医院药学杂志,2021,41(13):1288-1292. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.13.02.
- [11] 李长龙,舒家华,李国兴,等.4个进口 PD-1/PD-L1 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J].中国药房,2022,33(7):873-878. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.18.
- [12] U. S. Food & Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [EB/OL]. (2012-09-10) [2022-09-09]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [13] VAN PUIJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G M, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3-10. DOI: 10.1002/pds.668.
- [14] Standardised MedDRA Queries [EB/OL]. [2022-09-10]. <https://www.meddra.org/standardised-meddra-queries>.
- [15] 谈军涛.基于 FAERS 数据库的 ACEI 类药物不良反应信号挖掘与分析[D].重庆:重庆医科大学,2021.
- [16] 董铎,吴桂芝,王涛,等.美国药品上市后监测体系对我国落实企业报告责任的启示[J].中国药物警戒,2017,14(10):607-610. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2017.10.008.
- [17] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [18] 张诗民,陈元,褚倩.免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的不良反应及管理策略[J].中国肿瘤临床,2018,45(12):609-613. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.12.262.
- [19] 程海星,张道军,郝飞.免疫检查点抑制剂相关的皮肤不良反应[J].中国皮肤性病学杂志,2023,37(6):727-731. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202112122.
- [20] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [21] 张旭晖,王晰程.免疫检查点抑制剂相关结肠炎的诊疗进展[J].中国肿瘤临床,2022,49(2):99-103. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20201386. [万方]
- [22] 胡亚秋,蔡大川.免疫检查点抑制剂相关肝损伤研究进展[J].现代医药卫生,2022,38(2):265-269. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2022.02.021.
- [23] ZHAI Y H, YE X F, HU F Y, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2.
- [24] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review [J]. Eur J Cancer, 2016, 54: 139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [25] TRIGGIANESE P, NOVELLI L, GALDIERO M R, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced autoimmunity: the impact of gender [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(8): 102590. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102590.
- [26] 贺征,杨杨凯,牛延良.免疫检查点抑制剂相关自身免疫性脑炎 1 例报告并文献复习[J].中风与神经疾病杂志,2022,

- 39(8): 746–747. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2022.0186.
- [27] 姚舒洋, 李小雪, 农靖颖, 等. 免疫检查点抑制剂相关性重症肌无力: 从诊断到治疗[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(8): 685–688. DOI: 10.3779/j.issn.1009–3419.2020.102.25.
- [28] BOSWELL L, CASALS G, BLANCO J, et al. Onset of fulminant type 1 diabetes mellitus following hypophysitis after discontinuation of combined immunotherapy. A case report [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(12): 2263–2266. DOI: 10.1111/jdi.13604.
- [29] IMAGAWA A. Two types of fulminant type 1 diabetes mellitus: immune checkpoint inhibitor-related and conventional [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 917–919. DOI: 10.1111/jdi.13450.
- [30] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [EB/OL]. (2017–11–27) [2022–08–31]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [31] 国家药品监督管理局药品审评中心.《抗肿瘤治疗的免疫相关不良事件评价技术指导原则》[EB/OL]. (2022–05–17) [2022–08–31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCom-mon/4c099404406a69e176c2812cb85bea91>.
- [32] KSIENSKI D, WAI E S, CROTEAU N S, et al. Association of age with differences in immune related adverse events and survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer receiving pembrolizumab or nivolumab [J]. *J Geriatr Oncol*, 2020, 11(5): 807–813. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.01.006.
- [33] 董安慧, 李理, 饶彬, 等. 基于数据库分析免疫检查点抑制剂相关不良事件在中国人群中的现状[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(24): 4373–4380. DOI: 10.3969/j.issn.1672–4992.2021.24.024.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 柳鹏程, 徐晓丽, 敬赟鑫, 等. 基于 FAERS 数据库的 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关不良事件信号分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 339–349. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.03.12.

Cite this article as: LIU Pengcheng, XU Xiaoli, JING Yunxin, et al. Analysis of immune-related adverse events induced by PD-1/PD-L1 inhibitors based on FAERS[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 339–349. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.03.12.