

贝利尤单抗不良事件风险信号数据挖掘与分析

谈玲, 李新刚*

首都医科大学附属北京友谊医院 药剂科, 北京 100050

【摘要】目的 挖掘贝利尤单抗相关不良事件的风险信号,探讨其临床应用的安全性。**方法** 采用报告比值比法,选取2011年3月9日至2021年8月4日美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件数据库中贝利尤单抗相关的风险信号进行挖掘。对报告数和阳性信号强度居前50位的不良事件进行分析。**结果** 共收到贝利尤单抗相关不良事件报告数13 785例(13 785/11 524 326, 0.12%),患者除性别不详(7.83%)外,女性患者比男性患者多(86.42%比5.75%);除年龄不详(50.26%)外,成年(18~64岁)患者比老年患者(≥ 65 岁)多(44.99%比3.82%)。报告数排名前50的不良事件主要有全身性疾病及给药部位的反应(15个)、感染及浸染类疾病(7个)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(5个)等;阳性信号强度排名前50的不良事件主要累及感染及浸染类疾病(16个)、呼吸系统、胸及纵膈组织类疾病(5个)、全身性疾病及给药部位的反应(5个)等。共发现43个说明书未涉及到的不良事件,主要有感染及浸染类疾病(11个),包括皮肤播散型带状疱疹($ROR=41.47$, 95% CI : 19.41~88.61)、带状疱疹脑膜炎($ROR=29.13$, 95% CI : 9.21~92.13)和皮肤细菌感染($ROR=6.88$, 95% CI : 2.21~21.44)等。**结论** 临床应用贝利尤单抗时,除说明书已记载的不良反应,还需密切关注感染指标和症状、皮肤状况和凝血指标等,及早识别不良事件,以确保患者安全用药。

【关键词】 贝利尤单抗; 系统性红斑狼疮; 风险信号挖掘; FDA不良事件报告系统

【中图分类号】 R979.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0054-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.011

Data mining and analysis of adverse event risk signals of Belimumab

TAN Ling, LI Xin-gang*

Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To explore the risk signals of adverse events related to Belimumab and its safety in clinical application. **Methods** The reported odds ratio (ROR) method was used to mine the risk signals related to Belimumab in US Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system from March 9, 2011 to August 4, 2021. The adverse event of top 50 reports and signal strength were calculated and analyzed. **Results** There were totally 13 785 reports of adverse events related to belimumab (13 785/11 524 326, 0.12%), Except gender unknown (7.83%), more female patients than male (86.42% vs. 5.75%), and Except age unknown (50.26%), more adult patients (18-64 years old) than elderly (≥ 65 years old) (44.99% vs. 3.82%). The top 50 reported adverse events mainly included general disorders and administration site conditions (15), infections and infestations (7), musculoskeletal and connective tissue disorders (5), etc. The top 50 signal strength adverse events mainly involved infections and infestations (16), respiratory, thoracic and mediastinal disorders (5), general disorders and administration site conditions (5), et al. A total of 43 adverse events were not covered by the instructions, which mainly related to infections and infestations (11), such as herpes zoster cutaneous disseminated ($ROR=41.47$, 95% CI : 19.41-88.61), herpes zoster meningitis ($ROR=29.13$, 95% CI : 9.21-92.13), skin bacterial infection ($ROR=6.88$, 95% CI : 2.21-21.44), etc. **Conclusion** In addition to the adverse event mentioned in the instructions. It is necessary to pay close attention to infection test results and symptoms, skin conditions and blood coagulation test results, and identify adverse events as soon

*通信作者: 李新刚, E-mail: lxg198320022003@163.com

as possible, so as to ensure the safe medication of patients.

【Key words】Belimumab; systemic lupus erythematosus; risk signal mining; FDA adverse events reporting system

贝利尤单抗是首个B淋巴细胞刺激因子抑制剂^[1-2],是第一个治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的单抗类药物^[3]。2011年3月9日在美国上市,2019年7月18日在中国上市,2020年12月6日美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准新增狼疮性肾炎的适应证^[4-5]。目前尚未检索到贝利尤单抗不良事件信号挖掘的研究,故本研究基于美国食品药品监督管理局公共数据开放项目(the US Food and Drug Administration Public Data Open Project, openFDA),对FDA不良事件报告系统(Food and Drug Administration adverse event reporting system, FAERS)数据库中贝利尤单抗相关不良事件报告进行分析筛选,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究数据来源于openFDA平台中的不良事件数据库,其原始报告数据由FAERS数据库导入。FAERS数据库用国际医学用语词典(medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA)中的首选术语(preferred terms, PT)编码不良事件,包括患者基本信息、药品使用信息、预后情况、报告日期等。采用OpenVigil FDA分析工具直接提取openFDA中不良事件报告信息,以Belimumab为检索词,收集贝利尤单抗相关不良事件报告信息。FDA批准贝利尤单抗上市时间为2011年3月9日,openFDA中的数据更新至2021年8月4日,故选取2011年3月9日至2021年8月4日的所有不良事件报告进行分析。

1.2 方法

1.2.1 信号挖掘方法 本研究基于报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法挖掘贝利尤单抗相关不良事件信号,该方法基于比例失衡分析法四格表。ROR计算方法: $ROR = (\text{目标药物发生目标不良事件报告数} / \text{目标药物发生其他不良事件报告数}) / (\text{其他药物发生目标不良事件报告数} / \text{其他药物发生其他不良事件数})$; 95%置信区间(confidence interval, CI)计

算方法: $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)}$ (注:a表示目标药物发生目标不良事件报告数;b表示目标药物发生其他不良事件报告数;c表示其他药物发生目标不良事件报告数;d表示其他药物发生其他不良事件数)。

1.2.2 判定标准 不良事件报告数 ≥ 3 且95%CI下限 >1 为阳性信号^[6]。

1.2.3 数据标准化 使用MedDRA软件,归纳整理贝利尤单抗相关不良事件信号的PT和首选系统器官分类(system organ class, SOC)。

1.3 数据处理

对收集到的贝利尤单抗相关不良事件报告,应用R语言3.3.2版本进行数据处理分析,对于分类变量以频数(百分比)描述,且根据不良事件报告数和阳性信号强度(ROR值)列举排名前50的PT。

2 结果

2.1 贝利尤单抗相关不良事件报告基本特征

2011年3月9日至2021年8月4日openFDA平台中不良事件报告共计11 524 346份,其中贝利尤单抗相关不良事件13 785份,占0.12%。

13 785份贝利尤单抗相关不良事件报告中,除患者性别不详1079例(7.83%),女性患者多于男性患者[11 913例(86.42%)比793例(5.75%)]；除年龄不详6928例(50.26%),年龄分布以45~64岁和18~44岁患者居多,分别有3271例(23.73%)和2931例(21.26%)；成年(18~64岁)患者多于老年患者(≥ 65 岁)[6202例(44.99%)比52例(3.82%)]；预后方面,死亡患者256例(1.86%),住院患者236例(1.71%)。

相关不良事件的报告数2012—2017年增长不明显,从2018年开始报告数量出现明显增加,每年报告例数均 >2000 例(2021年暂未获得完整年份数据),2019年出现报告例数顶峰,达到2959例。各年份报告数量分别为132、893、711、656、1107、801、1032、2161、2959、2187和1146份。

2.2 贝利尤单抗使用情况

13 785 份贝利尤单抗相关不良事件报告中,除不详和超说明书用药外,治疗疾病主要为SLE 9089例(65.93%),其次为狼疮性肾炎132例(0.96%);贝利尤单抗合并使用最多的5种药物依次为泼尼松1553例(11.27%)、羟氯喹1255例(9.10%)、甲氨蝶呤644例(4.67%)、霉酚酸酯629例(4.55%)、硫唑嘌呤566例(4.11%)。

2.3 贝利尤单抗药物警戒信号挖掘结果

对贝利尤单抗相关不良事件次数排名前50的PT进行分析(见表1),并根据比例失衡法判断是否为阳

性信号,其中仅有呼吸困难、焦虑、跌倒、背痛、上腹痛、嗜睡6个PT未达到阳性信号的标准。将不良事件次数排名前50的PT根据MedDRA不良反应数据累及的系统器官进行分类,主要包括全身性疾病及给药部位的反应(15个)、感染及浸染类疾病(7个)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(5个)、各类神经系统疾病(4个)、皮肤及皮下组织类疾病(4个)、胃肠道系统疾病(4个)等。这50个PT中,有13个信号是贝利尤单抗说明书未记载的新信号,阳性信号10个(10/13, 76.92%),全身性疾病及给药部位的反应最多有5个(5/13, 38.46%)。

表1 贝利尤单抗不良事件报告中前50位的首选术语

不良事件首选术语	例数(%)	ROR(95%CI)	阳性信号	说明书是否记载
全身性疾病及给药部位的反应				
疲乏	1168(8.47)	2.34 (2.21 ~ 2.49)	是	是
难受	969(7.03)	3.03 (2.84 ~ 3.23)	是	是
疼痛	927(6.72)	2.37 (2.22 ~ 2.54)	是	是
发热	611(4.43)	2.81 (2.59 ~ 3.05)	是	是
注射部位痛	534(3.87)	2.87 (2.64 ~ 3.13)	是	是
病情恶化	444(3.22)	2.71 (2.46 ~ 2.98)	是	否
乏力	336(2.44)	1.35 (1.21 ~ 1.51)	是	是
感受异常	300(2.18)	1.73 (1.55 ~ 1.95)	是	否
胸痛	294(2.13)	2.47 (2.20 ~ 2.78)	是	否
外周肿胀	183(1.33)	1.68 (1.45 ~ 1.95)	是	否
寒战	182(1.32)	2.41 (2.08 ~ 2.79)	是	是
注射部位青肿	152(1.10)	2.67 (2.28 ~ 3.14)	是	是
肿胀	149(1.08)	2.45 (2.08 ~ 2.88)	是	是
胸部不适	143(1.04)	2.21 (1.87 ~ 2.61)	是	否
注射部位出血	142(1.03)	2.88 (2.44 ~ 3.40)	是	是
感染及浸染类疾病				
感染性肺炎	347(2.52)	1.60 (1.44, 1.78)	是	是
尿路感染	343(2.49)	3.08 (2.77 ~ 3.43)	是	是
鼻咽炎	284(2.06)	2.27 (2.02 ~ 2.56)	是	是
感染	264(1.92)	2.89 (2.56 ~ 3.26)	是	是
流行性感	235(1.70)	3.14 (2.76 ~ 3.57)	是	是
鼻窦炎	233(1.69)	3.37 (2.96 ~ 3.83)	是	是
支气管炎	173(1.25)	3.09 (2.66 ~ 3.59)	是	是
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛	708(5.14)	2.78 (2.57 ~ 3.00)	是	是
肢体疼痛	456(3.31)	2.18 (1.99 ~ 2.40)	是	是
肌痛	191(1.39)	1.71 (1.48 ~ 1.97)	是	是
背痛	170(1.23)	1.05 (0.90 ~ 1.22)	否	否
关节肿胀	169(1.23)	2.21 (1.90 ~ 2.57)	是	否

续表 1 贝利尤单抗不良事件报告中前 50 位的首选术语

不良事件首选术语	例数(%)	ROR(95%CI)	阳性信号	说明书是否记载
各类神经系统疾病				
头痛	969(7.03)	2.32 (2.18 ~ 2.48)	是	是
头晕	380(2.76)	1.16 (1.04 ~ 1.28)	是	是
偏头痛	259(1.88)	4.25 (3.76 ~ 4.81)	是	是
嗜睡	147(1.07)	1.10 (0.94 ~ 1.30)	否	是
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹	538(3.90)	1.96 (1.80 ~ 2.14)	是	是
瘙痒症	355(2.58)	1.61 (1.45 ~ 1.79)	是	是
脱发	195(1.41)	1.30 (1.13 ~ 1.50)	是	否
荨麻疹	192(1.39)	1.82 (1.58 ~ 2.10)	是	是
胃肠道系统疾病				
恶心	939(6.81)	1.87 (1.75 ~ 2.00)	是	是
腹泻	495(3.59)	1.18 (1.08 ~ 1.29)	是	是
呕吐	381(2.76)	1.26 (1.14 ~ 1.40)	是	是
上腹痛	155(1.12)	1.13 (0.96 ~ 1.32)	否	否
呼吸系统、胸及纵膈组织类疾病				
呼吸困难	404(2.93)	1.05 (0.95 ~ 1.16)	否	是
咳嗽	350(2.54)	1.95 (1.75 ~ 2.17)	是	是
口咽疼痛	186(1.35)	2.89 (2.50 ~ 3.34)	是	否
精神病类				
抑郁	339(2.46)	2.18 (1.95 ~ 2.42)	是	是
失眠	302(2.19)	1.66 (1.48 ~ 1.86)	是	是
焦虑	228(1.65)	1.13 (0.99 ~ 1.29)	否	是
各类检查				
体质量降低	274(1.99)	1.54 (1.37 ~ 1.73)	是	否
体质量增加	252(1.83)	1.79 (1.58 ~ 2.02)	是	否
各类损伤、中毒及操作相关并发症				
跌倒	176(1.28)	0.76 (0.66 ~ 0.89)	否	否
输液相关反应	170(1.23)	5.02 (4.31 ~ 5.84)	是	是
免疫系统疾病				
过敏反应	230(1.67)	1.82 (1.60 ~ 2.08)	是	是

注: ROR 表示报告比值比; 95%CI 表示 95% 置信区间

贝利尤单抗相关不良事件信号强度排名前 3 位 PT 分别是肾血管血栓症、肾脏感染和皮肤播散性带状疱疹。50 个不良事件阳性信号主要累及器官系统包括: 感染及浸染类疾病(16 个)、呼吸系统、胸及纵膈组织类疾病(5 个)、全身性疾病及给药部位的反应(5

个)、各类神经系统疾病(3 个)、免疫系统疾病(3 个)、血管与淋巴管类疾病(3 个)等。这 50 个 PT 中有 33 个是说明书未记载的新阳性信号, 感染及浸染类疾病最多有 11 个(11/34, 32.35%), 见表 2。

表 2 贝利尤单抗不良事件阳性信号中信号强度前 50 位的首选术语

不良事件首选术语	例数(%)	ROR(95%CI)	说明书是否记载
感染及浸染类疾病			
肾脏感染	62(0.45)	45.10 (34.91 ~ 58.26)	是
皮肤播散型带状疱疹	7(0.05)	41.47 (19.41 ~ 88.61)	否

续表2 贝利尤单抗不良事件阳性信号中信号强度前50位的首选术语

不良事件首选术语	例数(%)	ROR(95%CI)	说明书是否记载
带状疱疹脑膜炎	3(0.02)	29.13 (9.21 ~ 92.13)	否
JC病毒感染	16(0.12)	16.80 (10.24 ~ 27.57)	是
皮肤细菌感染	3(0.02)	6.88 (2.21 ~ 21.44)	否
牙髓炎	4(0.03)	6.67 (2.49 ~ 17.84)	否
上呼吸道感染	106(0.77)	6.51 (5.38 ~ 7.89)	是
鸟结核分枝杆菌复合感染	9(0.07)	6.42 (3.33 ~ 12.36)	否
H1N1 流感	6(0.04)	5.94 (2.66 ~ 13.26)	否
疱疹病毒感染	21(0.15)	5.67 (3.69 ~ 8.71)	否
感染性肠炎	7(0.05)	5.23 (2.48 ~ 10.99)	否
牙齿感染	43(0.31)	4.90 (3.63 ~ 6.61)	否
细菌性关节炎	12(0.09)	4.57 (2.59 ~ 8.06)	否
咽炎	35(0.25)	3.99 (2.86 ~ 5.56)	是
登革热	6(0.04)	3.87 (1.73 ~ 8.63)	否
非典型肺炎	8(0.06)	3.78 (1.89 ~ 7.57)	是
呼吸系统、胸及纵膈组织类疾病			
胸膜痛	37(0.27)	22.03 (15.89 ~ 30.55)	否
胸膜病变	5(0.04)	14.30 (5.91 ~ 34.63)	否
胸膜炎	36(0.26)	8.73 (6.28 ~ 12.12)	否
肺疼痛	14(0.10)	8.21 (4.85 ~ 13.90)	否
痛性呼吸	9(0.07)	5.00 (2.60 ~ 9.63)	否
全身性疾病及给药部位的反应			
注射部位干燥	14(0.10)	32.24 (18.90 ~ 54.99)	是
输液部位青肿	9(0.07)	9.14 (4.74 ~ 17.63)	是
输液部位疼痛	38(0.28)	5.28 (3.84 ~ 7.27)	是
钙质沉着	6(0.04)	4.44 (1.99 ~ 9.91)	否
输液部位反应	5(0.04)	4.00 (1.66 ~ 9.63)	是
各类神经系统疾病			
白质病变	9(0.07)	10.59 (5.49 ~ 20.44)	是
神经代偿失调	8(0.06)	4.98 (2.48 ~ 9.98)	否
偏头痛	259(1.88)	4.25 (3.76 ~ 4.81)	是
免疫系统疾病			
免疫反应降低	34(0.25)	5.65 (4.03 ~ 7.92)	否
免疫系统紊乱	46(0.33)	5.21 (3.90 ~ 6.97)	否
混合性过敏	23(0.17)	4.59 (3.05 ~ 6.92)	是
血管与淋巴管类疾病			
静脉萎陷	15(0.11)	31.58 (18.86 ~ 52.90)	是
静脉破裂	11(0.08)	11.18 (6.17 ~ 20.28)	是
血管炎	57(0.41)	8.99 (6.92 ~ 11.68)	否
内分泌系统疾病			
继发性甲状旁腺功能亢进症	11(0.08)	5.07 (2.80 ~ 9.17)	否
甲状腺肿块	9(0.07)	3.65 (1.90 ~ 7.03)	否
肾脏及泌尿系统疾病			
肾血管血栓症	8(0.06)	64.89 (31.60 ~ 133.26)	否

续表2 贝利尤单抗不良事件阳性信号中信号强度前50位的首选术语

不良事件首选术语	例数(%)	ROR(95%CI)	说明书是否记载
蛋白尿	69(0.50)	6.24 (4.92 ~ 7.92)	是
血液及淋巴系统疾病			
抗磷脂综合征	23(0.17)	24.26 (16.02 ~ 36.73)	否
白细胞减少症	123(0.89)	3.89 (3.26 ~ 4.65)	是
眼器官疾病			
玻璃体分离	6(0.04)	4.80 (2.15 ~ 10.70)	否
巩膜炎	4(0.03)	4.51 (1.69 ~ 12.06)	否
心脏器官疾病			
心包炎	51(0.37)	8.16 (6.19 ~ 10.76)	否
各种手术及医疗操作			
子宫切除	32(0.23)	5.93 (4.19 ~ 8.40)	否
耳及迷路类疾病			
耳漏	7(0.05)	5.65 (2.69 ~ 11.88)	否
各类损伤、中毒及操作并发症			
输液相关反应	170(1.23)	5.02 (4.31 ~ 5.84)	是
代谢及营养类疾病			
体质量波动	26(0.19)	4.44 (3.02 ~ 6.53)	否
皮肤及皮下组织类疾病			
皮肤病变	86(0.62)	4.15 (3.35 ~ 5.13)	否
胃肠道系统疾病			
口部感觉异常	32(0.23)	3.53 (2.49 ~ 4.99)	否

注: ROR表示报告比值比;95%CI表示95%置信区间

3 讨论

贝利尤单抗说明书和临床试验中主要涉及的不良反应有感染、输液相关反应和超敏反应、进行性多灶性白质脑病、四肢疼痛等^[7-9],在本研究结果中也得到进一步验证。

3.1 不良事件报告特点分析

本研究所得到的贝利尤单抗不良事件共13 785例,女性发生例数明显比男性多,男女比例为1:15。《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[3]基于国外研究,报告男女发病率比为1:10~12。据此推测可能是女性患者更多,使用贝利尤单抗相应也更多,发生的不良事件数量也随之增多。贝利尤单抗不良事件报告数成年/老年为11.75:1,SLE发病以青壮年为主^[10],故推测可能青壮年患病人数更多,使用贝利尤单抗机会更多,报告不良事件人数更多。但是FAERS数据库只有不良事件报告,无法得到使用该药的具体人数,无法得到男/女总用药数比值以及成年患者/老年患者

总用药数比值,关于不良事件报告在性别和年龄构成比差异的具体原因还需要进一步研究。

统计数据看不良事件呈现逐年增加的趋势,在2019年达到峰值,可能随着药物使用人数增多、对这类药品不良事件更加关注,上报病例数不断增加。随后的报告例数降低考虑可能是由于2019年暴发新型冠状病毒疫情,患者就医受影响。

3.2 贝利尤单抗相关不良事件信号

本研究共发现说明书未收录的阳性信号43个,需临床高度关注,有待进一步研究和证实。说明书未收录的信号中感染性疾病最多(11个),包括皮肤播散型带状疱疹、带状疱疹脑膜炎、皮肤细菌感染、骨髓炎、鸟结核分枝杆菌复合感染等。该药说明书不良反应中虽提到有感染,但并未进行详细记载,本研究通过不良反应数据库挖掘,进一步得到说明书中未明确提及的11种感染阳性信号。贝利尤单抗抑制B淋巴细胞刺激因子,影响患者免疫功能,可能增加患者感染风险^[1-2]。一项纳入23例使用贝利尤单抗女性患者的临床研究,报告了6例感染不良事件,包括1例细菌感

染(尿路细菌感染)和5例病毒感染(2例流感样综合征,1例巨细胞病毒感染,1例带状疱疹,1例流感感染)^[10]。中国的一项7例使用贝利尤单抗患者研究中,3例发生感染,分别是带状疱疹、尿路感染、病毒性结膜炎^[11]。文献检索发现贝利尤单抗有疱疹不良事件报告(7.3%)^[12]。我国SLE患者超过一半因感染死亡^[13],临床需及时识别,对严重或慢性感染或有复发感染史的患者使用贝利尤单抗时,应高度警惕。出现新发感染时要注意识别是否是用药引起的,考虑为贝利尤单抗相关的感染需要及时停药^[14]。

另外值得注意的是使用贝利尤单抗后发生多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)风险^[15]。本研究报道JC病毒感染ROR为16.8(10.24~27.57),白质病变ROR为10.59(5.49~20.44)。既往在接受贝利尤单抗的患者已经报道了JC病毒相关PML导致神经功能缺陷的病例,其中也有致死的病例^[16-17]。对于确诊PML患者,应考虑停用贝利尤单抗^[15]。

3.3 研究的局限性

本研究尚存在一定的局限性:第一,仅对报告数和ROR值排名前50的不良事件进行统计,部分说明书中收录的不良事件未涵盖,如增加恶性肿瘤发生风险;第二,通过ROR法挖掘和检测风险信号,贝利尤单抗与产生的阳性信号有统计学关联,但并不代表一定有实际意义的因果关系,还需获得临床进一步的证实;第三,只能从FAERS数据库收集到使用了贝利尤单抗发生不良事件患者信息,缺乏所有使用该药的患者数据信息,无法计算成年/老年患者用药人数比。

综上所述,本研究通过ROR法挖掘了贝利尤单抗上市后的药物警戒风险信号,发现了43个说明书未记载的不良事件信号,为将来说明书的补充修改提供来自上市后真实世界数据的支持,为临床安全使用提供保障。

【参考文献】

- [1] Garcia A, De Sanctis J B. A review of clinical trials of belimumab in the management of systemic lupus erythematosus[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(41): 6306-6312.
- [4] Ward M, Tektonidou M G. Belimumab as add-on therapy in

- lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 17(12): 1184-1185.
- [2] 谢文慧, 张卓莉. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮: 现状与展望[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(7): 495-499.
- [3] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
- [5] 罗帅寒天, 龙海, 张桂英, 等. 2019年系统性红斑狼疮研究新进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 183-186.
- [6] Chen G, Ning L J, Qin Y, et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(1): 156-162.
- [7] Wise L M, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(12): 1133-1144.
- [8] Brunner H I, Abud-Mendoza C, Viola D O, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1340-1348.
- [9] Furie R A, Wallace D J, Aranow C, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(6): 868-877.
- [10] Anjo C, Mascaró J M Jr, Espinosa G, et al. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting[J]. Scand J Rheumatol, 2019, 48(6): 469-473.
- [11] 罗蕾, 黄文瀚, 任飞凤, 等. 7例贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性分析[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 1(1): 2-5.
- [12] Wallace D J, Navarra S, Petri M A, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2013, 22(2), 144-154.
- [13] Fei Y, Shi X, Gan F, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years [J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(1): 57-63.
- [14] Blair H A, Duggan S T. Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus[J]. drugs, 2018, 78(3): 355-366.
- [15] Raisch D W, Rafi J A, Chen C, et al. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(8): 1003-1011.
- [16] Fredericks C A, Kvam K A, Bear J, et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a lupus patient treated with belimumab[J]. Lupus, 2014, 23(7): 711-713.
- [17] Leblanc-Trudeau C, Masetto A, Bock C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2015, 42(3): 551-552.

收稿日期: 2021-09-28

本文编辑: 杨昕