

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的药物相关乙型肝炎病毒再激活信号挖掘与分析



崔振桃¹, 成娟^{1, 2, 3}

1. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)
2. 兰州大学第一医院血液科 (兰州 730000)
3. 兰州大学第一医院东岗区血液科 (兰州 730000)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 对引起乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活的药物进行数据挖掘, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度的数据, 筛选发生 HBV 再激活的药品不良事件 (ADE) 报告数据, 采用报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法进行信号检测, 分析药物与 HBV 再激活信号之间的相关性。**结果** 共收集到 HBV 再激活相关的 ADE 报告 2 634 份, 涉及患者中男性占比 (42.37%) 高于女性 (32.08%), 年龄主要集中于 45~64 岁 (30.45%); 上报数最多的国家为日本。共检出可引发 HBV 再激活信号的药物 70 种, 其中 50 种药物的说明书未记载 HBV 再激活风险, 45 种药物在 Livtox 数据库中未提及 HBV 再激活风险; 药物类别以抗肿瘤药物和免疫调节药物为主, 其中用于治疗血液肿瘤的药物 34 种。与 HBV 再激活相关的药物中利妥昔单抗报告数最多。**结论** 发现了导致 HBV 再激活的多种新的药物警戒信号; 抗肿瘤药物和免疫调节药物为高风险药物, 临床使用时应重点关注, 密切监测乙肝表面抗原和 HBV 脱氧核糖核酸, 及时干预以确保安全用药。

【关键词】 药品不良事件; FAERS 数据库; 乙型肝炎病毒再激活; 信号挖掘; 药物警戒

【中图分类号】 R 373.2 **【文献标识码】** A

Signal mining and analysis of drug-related hepatitis B virus reactivation based on FAERS database

CUI Zhentao¹, CHENG Juan^{1, 2, 3}

1. The First Clinical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
2. Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
3. Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Donggang Campus, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: CHENG Juan, Email: chenggu029@163.com

【Abstract】Objective To conduct data mining on drugs causing hepatitis B virus (HBV) reactivation based on the U.S. Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide reference for safe clinical drug use. **Methods** Adverse drug event (ADE) report data with HBV reactivation were screened using data from the FAERS database from

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411034

基金项目: 甘肃省药品科研项目 (2021GSMPA009); 甘肃省疾病预防项目 (横 20230540)

通信作者: 成娟, 博士, 主任医师, Email: chenggu029@163.com

the first quarter of 2004 to the second quarter of 2024, and the correlation between drugs and HBV reactivation signals was analyzed by signal detection using the reporting odds ratio (ROR) method and the Bayesian confidence progressive neural network (BCPNN) method. **Results** A total of 2,634 ADE reports related to HBV reactivation were collected, with a higher proportion male patients (42.37%) than female (32.08%), and the age was mainly concentrated in the 45-64 years old (30.45%). The main reporting country was Japan. A total of 70 drugs that could trigger HBV reactivation signals were detected, of which 50 had no mention of the risk of HBV reactivation in their instructions and 45 had no mention of the risk of HBV reactivation in the Livtox database. The drug classes were dominated by antineoplastic drugs and immunomodulatory drugs, including 34 drugs used for the treatment of hematological neoplasms. Rituximab had the highest number of reports among the drugs associated with HBV reactivation. **Conclusion** Multiple new pharmacovigilance signals which cause HBV reactivation are found in this study. Antineoplastic drugs and immunomodulatory drugs are high-risk drugs, and should be emphasized in clinical use to strengthen the monitoring of hepatitis B surface antigen and HBV-DNA, and to take timely interventions to ensure the safe use of drugs.

【Keywords】 Adverse drug event; FAERS database; Hepatitis B virus reactivation; Signal mining; Pharmacovigilance

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 导致的疾病, 给我国造成了巨大的经济负担^[1]。我国是 HBV 的中度流行地区^[2], 乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 携带率达 9.75%, 携带人数约 1 亿 2 千万人, 占世界 HBV 感染人数的 1/3^[3]。HBV 再激活是指慢性 HBV 感染或既往 HBV 感染患者接受治疗后出现 HBV 再次复制, HBV-DNA 水平与基线相比显著上升或 HBsAg 由阴性转为阳性^[3]。

近年来, 国内外众多新药涌现, 其中以抗肿瘤药物和免疫调节药物数量最多, 其次为抗感染药物、消化系统及代谢药物等。这些药物在临床中得到广泛应用, 显著改善了治疗效果, 逐渐成为临床治疗的基石^[4-5]。然而, 在临床治疗过程中, 部分药物相关 HBV 再激活的风险逐渐显现, 由于新药上市后随访时间较短, 部分药物的潜在风险仍不明确^[6-7]。患者治疗过程中可能出现多种脏器功能损害, 其中以肝功能受损最为常见。HBV 再激活可损伤肝功能, 进而引起爆发性肝炎, 甚至危及生命^[8]。目前已报道的案例显示, 诱发 HBV 再激活的药物包括靶向治疗药物、化疗药物、激素类药物、抗感染药物等。此外, 研究^[2]发现, 在血液肿瘤患者中, 造血干细胞移植 (hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) 和嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 疗法也可能引起 HBV 再激活, 其中 HSCT 患者的 HBV 再激活风

险较其他治疗方案更高。HBV 再激活后, 部分患者症状较轻, 仅表现为转氨酶升高, 给予抗病毒药物治疗后可好转; 而另一部分患者则会出现爆发性肝炎, 甚至进展为肝衰竭, 严重影响患者的疗效及预后。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库是挖掘新发或罕见药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 的有力工具^[9]。随着对安全用药的需求增加, 利用现有技术从数据库中挖掘潜在的药物风险信号具有重要意义。基于此, 本研究对 FAERS 数据库中因药物引发 HBV 再激活的 ADE 报告进行挖掘与分析, 以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中 ADE 报告的原始数据来源于 FAERS 数据库, 检索时间为 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度, 选择美国信息交换标准代码 (American standard code for information interchange, ASCII) 数据进行分析。每个季度的 ASCII 数据包含 7 个子文件, 分别为患者人口统计和管理信息 (DEMO)、不良事件编码 (REAC)、药物/生物信息 (DRUC)、患者结局 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、药物治疗开始和结束日期

(THER) 以及诊断/适应证 (INDI)^[10-11]。

1.2 数据处理

根据 FDA 推荐的去除重复报告方法进行去重, 选取 DEMO 表中 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID)、案件的编号 (CASEID) 和 FDA 接受案件的日期 (FDA_DTFDA) 字段, 按照 CASEID、FDA_DT 以及 PRIMARYID 排序, 对具有相同 CASEID 的报告, 保留 FDA_DT 值最大的数据, 对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的数据。

根据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regularly Activities, MedDRA*) 27.0 版的首选术语 (preferred term, PT)、系统/器官分类 (system organ class, SOC) 对纳入的 ADE 进行分类统计。使用检索词“hepatitis B reactivation” (PT 编码: 10058827) 检索。检索 FAERS 数据库的 REAC 和 DEMO 文件, 获取由医务人员 (包括 MD Physician、PH Pharmacist、HP Health professional、OT Other health-professional) 和消费者上报的 ADE 报告。将 ADE 报告中的药品名称 (DRUGNAME) 手动标准化为药品通用名, 并进行排序, 列出与 ADE 相关的最常见药物, 并按世界卫生组织解剖学治疗学及化学分类系统 (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) 代码分类。

1.3 信号挖掘方法

采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法进行 ADE 信号检测。ROR 法计算简单, 能消除大量偏倚, 灵敏度高, 但特异性较低, 容易出现假阳性; BCPNN 法结合了贝叶斯逻辑学和神经网络结构, 结果更稳定、特异性更高^[12-13]。ROR 法信号判断标准: 目标药物致 HBV 再激活报告数 (a) ≥ 3 , 且 ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 , 则提示检出 1 个 ADE 信号; BCPNN 法信号判断标准: $a \geq 3$ 且信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 ($IC_{0.05}$) > 0 , 则提示检出 1 个目标药物致 HBV 再激活信号^[14-15]。为避免假阳性信号, 本研究将同时满足 ROR 法和 BCPNN 法的阳性信号视为检出 1 个 ADE 信号, 提示目标药物与 HBV 再激活之间存在统计学关联^[16]。信

号强度判断指标为 ROR、 $IC_{0.05}$, 其数值越大, 信号越强, 表明目标药物与目标 ADE 之间的统计学关联强度越强^[17]。数据分析采用 SAS 9.4 软件。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

美国 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度共收录 ADE 报告 21 558 936 份报告, 筛选后收集到 HBV 再激活相关的 ADE 报告 2 634 份。涉及的患者以男性占比 (42.37%) 高于女性 (32.08%); 年龄集中在 45~64 岁 (30.45%); 上报国家以亚洲国家 (39.90%) 为主, 日本是上报数最多的国家 (16.97%); 绝大部分 ADE 由医师 (41.72%) 和药师 (31.85%) 上报; 严重的 ADE 占 99.39%, 转归中死亡占总 ADE 的 22.40%。除信息不全外, 78 份 ADE 报告的发生时间在开始用药 1 个月内。见表 1。

2.2 ADE报告数及信号强度排名前50位的药物

纳入的 2 634 份 ADE 报告中有 200 种可疑药物, 使用 ROR 法和 BCPNN 法进行信号检测, 得到 70 个有效信号。按报告数排序, 排序前 50 位的 ADE 信号见表 2; 将纳入的 70 个 ADE 信号按照信号强度 (ROR 值) 进行排序, 排序前 50 位的 ADE 信号见表 3。HBV 再激活 ADE 信号挖掘结果中利妥昔单抗报告数最多, 拉米夫定信号强度最高。70 个有效信号涉及 5 类药物见表 4, 以抗肿瘤药物和免疫调节药物最多 (54.79%), 其中用于治疗血液肿瘤的药物 34 种, 用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤等。

2.3 HBV再激活相关药物ATC分类

将 HBV 再激活相关药物按 ATC 编码分类, 一级分类: 抗肿瘤药物和免疫调节药物、全身用抗感染药、感觉器官系统用药、抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药、肌肉-骨骼系统用药; 二级分类: 抗肿瘤药物和免疫调节药物由抗肿瘤药物 (90.24%)、免疫抑制剂 (9.76%) 组成; 全身用抗感染药由系统用抗病毒药物组成; 感觉器官系统用药主要为眼科用药。见表 4。

2.4 说明书未记载HBV再激活风险的药物分类

可引发 HBV 再激活信号的药物中, 50 种药

表1 HBV再激活患者基本信息

Table 1. Basic information on patients with HBV reactivation

指标	例数	构成比 (%)	指标	例数	构成比 (%)
性别			否	16	0.61
女	845	32.08	报告者		
男	1 116	42.37	医师	1 099	41.72
未知	673	25.55	药师	839	31.85
年龄 (岁)			其他健康专业人员	532	20.20
<18	11	0.42	消费者	164	6.23
18~44	205	7.78	转归		
45~64	802	30.45	危及生命	109	4.14
≥65	737	27.98	住院	521	19.78
未知	879	33.37	残疾	11	0.42
上报国家分布			死亡	590	22.40
亚洲	1 051	39.90	先天畸形	1	0.04
欧洲	852	32.35	需作处置以防止永久伤害	3	0.11
北美洲	586	22.25	其他严重的重要医疗事件	2 283	86.67
未知	90	3.42	ADE发生时间 (d)		
非洲	23	0.87	0~30	74	2.81
大洋洲	19	0.72	31~60	31	1.18
南美洲	13	0.49	61~90	25	0.95
上报国家 (前5位)			91~120	14	0.53
日本	447	16.97	121~150	11	0.42
意大利	318	12.07	151~180	8	0.30
美国	303	11.50	181~360	35	1.33
加拿大	280	10.63	>360	66	2.51
土耳其	163	6.19	未知	2 370	89.98
严重ADE					
是	2 618	99.39			

表2 HBV再激活报告数排名前50位的药物

Table 2. Top 50 drugs with the highest frequency in ADE report of HBV reactivation

药物名称	ATC类别	报告数	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
利妥昔单抗	L	236	12.49 (10.93, 14.28)	3.52 (3.26)
多柔比星 ^a	L	213	48.62 (42.26, 55.94)	5.48 (5.01)
拉米夫定 ^a	J	199	113.93 (98.57, 131.69)	6.71 (5.90)
泼尼松龙 ^a	S	126	26.04 (21.77, 31.15)	4.63 (4.12)
甲氨蝶呤 ^a	L	120	5.15 (4.28, 6.18)	2.31 (1.99)
泼尼松 ^a	S	82	15.36 (12.33, 19.14)	3.90 (3.35)
替诺福韦酯 ^a	J	76	14.33 (11.40, 18.00)	3.80 (3.24)
来迪派韦索磷布韦	J	75	29.90 (23.76, 37.62)	4.86 (4.07)
环磷酰胺	L	71	17.56 (13.87, 22.24)	4.10 (3.46)
索磷布韦	J	65	54.34 (42.47, 69.53)	5.72 (4.53)
阿巴西普	L	62	5.28 (4.10, 6.79)	2.37 (1.91)
利巴韦林 ^a	J	61	18.75 (14.55, 24.18)	4.20 (3.47)
麦考酚酸	L	56	6.13 (4.71, 7.99)	2.59 (2.08)
地塞米松	S	46	7.67 (5.73, 10.27)	2.92 (2.30)
硼替佐米 ^a	L	38	8.75 (6.35, 12.06)	3.11 (2.39)
伊布替尼	L	32	3.24 (2.28, 4.59)	1.68 (1.08)

续表2

药物名称	ATC类别	报告数	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
依托泊苷 ^a	L	28	16.81 (11.58, 24.40)	4.06 (2.89)
卡铂 ^a	L	28	4.27 (2.94, 6.20)	2.08 (1.39)
芦可替尼	L	27	2.90 (1.99, 4.24)	1.53 (0.89)
达拉他韦	J	25	64.93 (43.76, 96.33)	6.00 (3.66)
索磷布韦维帕他韦	J	25	14.25 (9.61, 21.14)	3.82 (2.66)
阿德福韦 ^a	J	24	60.25 (40.29, 90.11)	5.90 (3.57)
长春新碱 ^a	L	23	22.66 (15.03, 34.18)	4.49 (2.98)
替诺福韦 ^a	J	21	98.38 (63.97, 151.30)	6.60 (3.56)
贝伐珠单抗 ^a	L	21	22.66 (15.03, 34.18)	1.07 (0.38)
氟达拉滨 ^a	L	20	14.42 (9.28, 22.39)	3.84 (2.50)
奥沙利铂 ^a	L	19	98.38 (63.97, 151.30)	1.85 (1.03)
卡培他滨 ^a	L	19	2.10 (1.37, 3.23)	1.28 (0.54)
多西他赛 ^a	L	19	2.19 (1.39, 3.44)	1.13 (0.39)
他克莫司	L	19	2.06 (1.31, 3.23)	1.04 (0.31)
甲泼尼龙 ^a	S	18	14.42 (9.28, 22.39)	2.15 (1.24)
紫杉醇 ^a	L	18	3.63 (2.31, 5.70)	1.77 (0.94)
达拉木单抗	L	17	2.45 (1.56, 3.84)	3.52 (2.18)
环孢素 ^a	L	17	1.99 (1.24, 3.21)	0.99 (0.23)
卡非佐米 ^a	L	16	8.86 (5.42, 14.48)	3.14 (1.89)
羟氯喹 ^a	P	16	2.06 (1.31, 3.23)	2.41 (1.38)
利匹韦林 ^a	J	15	4.46 (2.80, 7.08)	5.24 (2.79)
顺铂 ^a	L	15	3.44 (2.16, 5.47)	2.23 (1.21)
恩替卡韦 ^a	J	14	30.18 (17.84, 51.05)	4.91 (2.61)
曲妥珠单抗 ^a	L	14	2.98 (1.77, 5.05)	1.57 (0.65)
帕博利珠单抗 ^a	L	14	2.21 (1.31, 3.73)	1.14 (0.28)
苯达莫司汀	L	11	8.86 (5.42, 14.48)	3.01 (1.51)
替诺福韦艾拉酚胺 ^a	J	10	5.33 (3.26, 8.71)	5.61 (2.32)
奥妥珠单抗	L	10	12.33 (6.62, 22.94)	3.62 (1.73)
格卡瑞韦哌仑他韦	J	10	7.82 (4.20, 14.55)	2.96 (1.40)
吉西他滨 ^a	L	10	2.58 (1.38, 4.79)	1.36 (0.30)
卡替拉韦 ^a	J	8	42.15 (21.04, 84.43)	5.39 (1.95)
贝拉西普 ^a	L	8	32.23 (16.09, 64.56)	5.00 (1.88)
美法仑 ^a	L	8	8.05 (4.02, 16.11)	3.00 (1.21)
替莫唑胺	L	8	3.65 (1.82, 7.30)	1.86 (0.53)

注：^a说明书中未记载HBV再激活风险的药物；L. 抗肿瘤药物和免疫调节药物；J. 全身用抗感染药物；S. 感觉器官系统用药；P. 抗寄生虫药物、杀虫药物和驱虫药物。

表3 HBV再激活信号强度排名的前50位的药物

Table 3. Top 50 drugs in terms of signal strength ranking for HBV reactivation

药物名称	ATC类别	报告数	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
拉米夫定 ^a	J	199	113.93 (98.57, 131.69)	6.71 (5.90)
替诺福韦 ^a	J	21	98.38 (63.97, 151.30)	6.60 (3.56)
伊巴利珠单抗 ^a	J	3	66.05 (21.25, 205.30)	6.04 (0.49)
达拉他韦	J	25	64.93 (43.76, 96.33)	6.00 (3.66)
阿德福韦 ^a	J	24	60.25 (40.29, 90.11)	5.90 (3.57)
索磷布韦	J	65	54.34 (42.47, 69.53)	5.72 (4.53)
替诺福韦艾拉酚胺 ^a	J	10	49.18 (26.41, 91.58)	5.61 (2.32)

续表3

药物名称	ATC类别	报告数	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
多柔比星 ^a	L	213	48.62 (42.26, 55.94)	5.48 (5.01)
卡替拉韦 ^a	J	8	42.15 (21.04, 84.43)	5.39 (1.95)
利匹韦林 ^a	J	15	38.15 (22.95, 63.40)	5.24 (2.79)
贝拉西普 ^a	L	8	32.23 (16.09, 64.56)	5.00 (1.88)
恩替卡韦 ^a	J	14	30.18 (17.84, 51.05)	4.91 (2.61)
来迪派韦索磷布韦	J	75	29.90 (23.76, 37.62)	4.86 (4.07)
泼尼松龙 ^a	S	126	26.04 (21.77, 31.15)	4.63 (4.12)
特立妥单抗	L	4	24.16 (9.06, 64.46)	4.59 (0.81)
长春新碱 ^a	L	23	22.66 (15.03, 34.18)	4.49 (2.98)
苯丁酸氮芥 ^a	L	3	20.18 (6.50, 62.65)	4.33 (0.35)
利巴韦林 ^a	J	61	18.75 (14.55, 24.18)	4.20 (3.47)
维泊妥组单抗 ^a	L	5	18.39 (7.65, 44.24)	4.20 (1.06)
环磷酰胺	L	71	17.56 (13.87, 22.24)	4.10 (3.46)
艾沙妥昔单抗 ^a	L	3	17.02 (5.48, 52.83)	4.09 (0.32)
依托泊苷 ^a	L	28	16.81 (11.58, 24.40)	4.06 (2.89)
埃罗妥珠单抗 ^a	L	3	16.57 (5.34, 51.42)	4.05 (0.31)
艾尔巴韦格拉瑞韦	J	7	16.45 (7.83, 34.55)	4.04 (1.46)
多替拉韦拉米夫定 ^a	J	4	16.39 (6.14, 43.71)	4.03 (0.71)
泼尼松 ^a	S	82	15.36 (12.33, 19.14)	3.90 (3.35)
泽布替尼	L	3	14.97 (4.82, 46.47)	3.90 (0.29)
博来霉素 ^a	L	3	14.68 (4.73, 45.57)	3.87 (0.29)
氟达拉滨 ^a	L	20	14.42 (9.28, 22.39)	3.84 (2.50)
替诺福韦酯 ^a	J	76	14.33 (11.40, 18.00)	3.80 (3.24)
索磷布韦维帕他韦	J	25	14.25 (9.61, 21.14)	3.82 (2.66)
利妥昔单抗	L	236	12.49 (10.93, 14.28)	3.52 (3.26)
卡替拉韦利匹韦林 ^a	J	4	12.45 (4.67, 33.22)	3.64 (0.63)
奥妥珠单抗	L	10	12.33 (6.62, 22.94)	3.62 (1.73)
达拉木单抗	L	17	11.54 (7.16, 18.59)	3.52 (2.18)
比克恩丙诺 ^a	J	6	10.48 (4.70, 23.35)	3.39 (1.06)
巴瑞替尼 ^a	L	6	10.32 (4.63, 22.99)	3.36 (1.05)
卡非佐米 ^a	L	16	8.86 (5.42, 14.48)	3.14 (1.89)
硼替佐米 ^a	L	38	8.75 (6.35, 12.06)	3.11 (2.39)
苯达莫司汀	L	11	8.09 (4.48, 14.64)	3.01 (1.51)
美法仑 ^a	L	8	8.05 (4.02, 16.11)	3.00 (1.21)
格卡瑞韦派仑他韦	J	10	7.82 (4.20, 14.55)	2.96 (1.40)
地塞米松	S	46	7.67 (5.73, 10.27)	2.92 (2.30)
表柔比星 ^a	L	6	6.34 (2.84, 14.12)	2.66 (0.75)
麦考酚酸	L	56	6.13 (4.71, 7.99)	2.59 (2.08)
阿巴卡韦拉米夫定 ^a	J	4	5.35 (2.01, 14.26)	2.42 (0.22)
羟氯喹 ^a	P	16	5.33 (3.26, 8.71)	2.41 (1.38)
阿巴西普	L	62	5.28 (4.10, 6.79)	2.37 (1.91)
甲氨蝶呤 ^a	L	120	5.15 (4.28, 6.18)	2.31 (1.99)
顺铂 ^a	L	15	4.72 (2.84, 7.84)	2.23 (1.21)

注：^a说明书中未记载HBV再激活风险的药物；L. 抗肿瘤药物和免疫调节药物；J. 全身用抗感染药物；S. 感觉器官系统用药；P. 抗寄生虫药物、杀虫药物和驱虫药物。

表4 可引发HBV再激活报告的相关药物分类

Table 4. Classification of drugs that could trigger HBV reactivation reports

ATC一级编码对应药物分类	信号数	报告数	构成比 (%)	ATC二级编码对应药物分类 (信号数)
抗肿瘤药物和免疫调节药物	41	1 219	54.79	抗肿瘤药物 (37)、免疫抑制剂 (4)
全身用抗感染药物	19	595	26.74	系统用抗病毒药物 (19)
感觉器官系统用药	8	390	17.53	眼科用药 (8)
抗寄生虫药物、杀虫药物和驱虫药物	1	16	0.72	抗原虫药物 (1)
肌肉-骨骼系统用药	1	5	0.22	抗炎和抗风湿药物 (1)

物说明书未记载 HBV 再激活风险, 涉及 5 个类别:

①抗肿瘤药物和免疫调节药物 29 种, 包括多柔比星、甲氨蝶呤、卡非佐米、硼替佐米、美法仑、贝林妥欧单抗等; ②全身用抗感染药 13 种, 包括拉米夫定、替诺福韦、阿德福韦、恩替卡韦、利匹韦林等; ③感觉器官系统用药 6 种, 包括泼尼松、甲泼尼龙等; ④肌肉-骨骼系统用药 1 种, 为柳氮磺吡啶; ⑤抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药 1 种, 为羟氯喹。详见表 2、表 3。

2.5 Livtox数据库中未记载HBV再激活风险的药物分类

查阅 Livtox 数据库, 发现未记载 HBV 再激活风险的药物有 45 种, 涉及 5 个类别: ①抗肿瘤药物和免疫调节药物 18 种, 包括多柔比星、环磷酰胺、麦考酚酸、长春新碱、达拉木单抗、卡非佐米、阿糖胞苷、表柔比星等; ②全身用抗感染药 18 种, 包括拉米夫定、替诺福韦酯、利巴韦林、阿德福韦、恩替卡韦、利匹韦林等; ③感觉器官系统用药 7 种, 包括泼尼松、地塞米松、他克莫司等; ④肌肉-骨骼系统用药 1 种, 为柳氮磺吡啶; ⑤抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药 1 种, 为羟氯喹。

3 讨论

3.1 HBV再激活涉及的相关药物

HBV 感染现在仍是全球公共卫生的沉重负担, HBV 再激活也是血液肿瘤患者面临的风险之一, HBV 再激活可导致肝功能严重损害, 发生肝炎、肝衰竭甚至死亡^[18]。《慢性乙型肝炎防治指南》2022 年版^[19]的中将 HBV 再激活定义为 HBsAg 阴性 / 乙型肝炎核心抗体阳性患者接受免疫抑制治疗或化学治疗时, HBV-DNA 较基线升高 $\geq 2 \log_{10} \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, 或基线 HBV-DNA 阴性者转为阳性, 或 HBsAg 由阴性转为阳性。HBV 再激活分为 3 个阶段: ① HBV 复制增强期;

②肝损伤期; ③恢复期。并非所有患者 HBV 再激活后都经历这 3 个阶段, 不同患者可出现不同程度的肝脏炎症反应^[20]。

本研究选择 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度数据挖掘导致 HBV 再激活的风险药物, 旨在为临床用药提供参考。得到的 70 个有效信号中, 部分药品说明书及 Livtox 数据库中未记载 HBV 再激活风险, 这些药物分别用于白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性肿瘤等患者的治疗。本研究发现引起 HBV 再激活的药物中, 抗肿瘤药物和免疫调节药物占比较高, 约 50% 的药物用于治疗血液肿瘤, 其中淋巴瘤占多数。淋巴瘤大多来源于 B 型细胞, 超过 95% 以上的细胞表达属于 CD20 抗原^[21]。利妥昔单抗可以结合 B 细胞表面的 CD20 抗原, 导致 B 细胞耗竭, 破坏机体的免疫平衡, 使机体内的 HBV 重新激活^[22]。美国胃肠病学会将具有 HBV 再激活风险人群分为: 高危、中危、低危, 其中使用利妥昔单抗、奥曲单抗、多柔比星、表柔比星类等药物的慢性 HBV 感染或既往 HBV 感染患者判定为高危人群^[23]。利妥昔单抗是引起 HBV 再激活的极高风险药物, 其靶向作用于 B 细胞表面的 CD20 抗原, 被称为 B 细胞耗竭剂, HBV 清除主要依赖细胞毒性 T 细胞裂解受感染的肝细胞, 需要 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞协同作用, 利妥昔单抗使机体难以清除 HBV, 从而导致 HBV 再激活^[22]。此外, 患有肿瘤或免疫疾病的患者免疫功能受损, 使用部分化疗药物后可进一步降低机体免疫力, HBV 再激活风险也会随之增加。因此, 药物作用机制不同, 引起 HBV 再激活的风险也不同, 临床使用过程中应密切监测, 及早预防。一项研究^[24]回顾了我国台湾地区的 142 例慢性髓系白血病患者接受酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 后发生 HBV 再激活, 涉及的药品包括伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、普纳替

尼及使用 2 种或多种 TKI, 表明 HBV 再激活可能发生在接受 TKI 治疗患者中, 尤其是 HBV 携带者。

3.2 与 HBV 再激活相关的药物新发现

既往研究^[25]显示, 抗感染药物也可引起 HBV 再激活, 但相关报道较少。本次数据挖掘结果显示全身抗感染药物可引起 HBV 再激活, 发生频次较高且信号强度较强, 如拉米夫定、替诺福韦等, 其主要机制包括: ①与合并丙型肝炎 (hepatitis C virus, HCV) 患者抗病毒治疗后获得 HCV 持久病毒学应答有关, 此时 HCV 核心蛋白对 HBV 复制的抑制作用解除且体内免疫通路的调控因子存在不同的调控作用^[19-20, 26-27]; ②合并人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 患者的机体处于免疫缺陷状态, 机会性感染增加, 是导致 HBV 再激活的原因之一^[20]; ③ HBV 单基因位点突变可导致患者对抗病毒药物耐药, 在该位点基础上进一步发生突变从而导致 HBV 再激活。该类药物临床报道较少, 但部分药物已在说明书提及, 若不及时采取干预措施, 很可能出现肝功能恶化, 进而导致肝衰竭。

其次, 本研究发现引起 HBV 再激活的很多药物存在超说明书使用的情况。这可能由于药物临床试验周期长、说明书修改审批程序复杂、耗时等多种因素, 使得药品说明书的信息更新往往滞后于临床实践, 进而导致超药品说明书用药现象。其中利妥昔单抗主要被批准用于治疗滤泡性非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病, 而目前已广泛用于治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、寻常型天疱疮、肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎、膜性肾病等^[28]。部分药物说明书或 Livtox 数据库中未记载 HBV 再激活风险, 如拉米夫定, 主要用于治疗慢性 HBV 感染及 HIV 感染, 通过抑制 HBV 和 HIV 的逆转录酶减少病毒复制, 长期使用可能会逐渐产生耐药性, 病毒基因发生突变, 使 HBV 再激活, 而广泛超说明书用药也可导致拉米夫定致 HBV 再激活发生率增加。目前临床上超说明书用药较常见, 由此带来的不良反应也逐渐增加, 所以, 临床需加强药物适应证的管理、ADE 监测及治疗。

3.3 局限性

本研究也存在一些局限性: ①由于 FAERS 数据库中可能存在少报、漏报、重复报告、报告

中信息缺失等情况。且本研究分析 ADE 报告时只针对单药, 未考虑药物相互作用, 而实际的报告中药物和 ADE 的种类繁多, 且很多为联合用药, 信号挖掘结果可能会受到一定的影响, 未来有待更多高质量的前瞻性研究进一步验证; ②根据世界卫生组织统计, 亚洲人群 HBV 流行率较高, 欧美地区相对较低, 挖掘得到的结果中上报国家以日本为首要国家, 但这可能会影响数据的普适性; 亚洲人群与欧美人群在 HBV 基因型、免疫系统反应等方面存在差异, HBV 再激活的发生率也存在差异, 但该数据主要来自日本这一 HBV 流行率较高的国家, 尤其在使用免疫抑制剂时更易发生 HBV 再激活。因此, 该结果可能高估 HBV 再激活在全球范围内的发生风险。

综上, 挖掘 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度数据, 得出 70 种药物与 HBV 再激活相关, 其中 50 种药物说明书中未提及 HBV 再激活风险, Livtox 数据库中 45 种药物未记载 HBV 再激活风险, 涉及 5 个类别: 抗肿瘤药物和免疫调节药物、全身用抗感染药物、感觉器官系统用药、肌肉-骨骼系统用药、抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药; 引起 HBV 再激活药物中, 约 50% 的药物与治疗血液肿瘤相关, 可直接影响患者整体预后。HBV 再激活对血液肿瘤患者肝功能的损害不容忽视, 患者可能因肝功能严重损害而面临生命危险。此次数据挖掘可为临床用药带来警示, 密切监测乙肝表面抗原和 HBV 脱氧核糖核酸, 及时采取干预措施, 从而降低 HBV 再激活导致的肝功能损害。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 杜凌遥, 马元吉, 唐红. 药物与乙型肝炎病毒再激活 [J]. 生物医学工程学杂志, 2022, 39(3): 627-632. [Du LY, Ma YJ, Tang H. Drugs and hepatitis B virus reactivation[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2022, 39(3): 627-632.] DOI: 10.7507/1001-5515.202112003.
- 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植后防治乙型肝炎病毒再激活中国专家共识 (2023 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(6): 441-448. [Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on prevention of hepatitis B virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem

- cell transplantation (2023)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2023, 44(6): 441–448. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.001).
- 3 何秋连, 曹红, 全凤琼, 等. 急性白血病乙肝病毒携带者化疗后病毒激活的临床治疗[J]. 西部医学, 2015, 27(10): 1511–1513, 1516. [He QL, Cao H, Quan FQ, et al. Clinical treatment of virus activation of hepatitis B carriers with acute leukemia after chemotherapy[J]. Medical Journal of West China, 2015, 27(10): 1511–1513, 1516.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2015.10.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2015.10.020).
 - 4 范传莲, 李海亮. 免疫调节药物治疗多发性骨髓瘤的临床应用进展[J]. 赣南医学院学报, 2024, 44(4): 428–434. [Fan CL, Li HL. The progress of clinical application of immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma[J]. Journal of Gannan Medical University, 2024, 44(4): 428–434.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5779.2024.04.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5779.2024.04.017).
 - 5 Molander V, Bower H, Frisell T, et al. Do newly approved drugs have a worse observed safety profile than once established? A study on time trends in risks of key safety outcomes with immunomodulatory drugs against rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2025, 84(5): 716–725. DOI: [10.1016/j.ard.2025.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.01.020).
 - 6 Kuo MH, Ko PH, Wang ST, et al. Incidence of HBV reactivation in psoriasis patients undergoing cytokine inhibitor therapy: a single-center study and systematic review with a Meta-analysis[J]. Viruses, 2024, 17(1): 42. DOI: [10.3390/v17010042](https://doi.org/10.3390/v17010042).
 - 7 Su CH, Chen CY, Liu CT, et al. Hepatitis and hepatitis B virus reactivation in everolimus-treated solid tumor patients: a focus on HBV-endemic areas[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(23): 3997. DOI: [10.3390/cancers16233997](https://doi.org/10.3390/cancers16233997).
 - 8 Atteya A, Ahmad A, Daghestani D, et al. Evaluation of hepatitis B reactivation among patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Control, 2020, 27(1): 1073274820976594. DOI: [10.1177/1073274820976594](https://doi.org/10.1177/1073274820976594).
 - 9 Wu Z, Zhou P, He N, et al. Drug-induced torsades de pointes: disproportionality analysis of the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 966331. DOI: [10.3389/fcvm.2022.966331](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.966331).
 - 10 陈燕, 李冰, 刘霞, 等. 基于 FAERS 数据库对未成年人群哮喘不良事件药物警戒信号的挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(1): 28–36. [Chen Y, Li B, Liu X, et al. Mining pharmacovigilance signals for asthma adverse events in underage population based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(1): 28–36.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202305076](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202305076).
 - 11 何雄, 马俊龙, 阳国平. 基于 FAERS 对靶向 HER2 抗体偶联药品不良反应/事件的分析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(8): 915–920. [He X, Ma JL, Yang GP. Adverse events caused by HER2 conjugated antibodies via FAERS[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2023, 20(8): 915–920.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20220658](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20220658).
 - 12 戴金琳, 刘岩, 杨天绎, 等. 基于 FAERS 数据库的利司那肽不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(12): 1325–1335. [Dai JL, Liu Y, Yang TY, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events of lixisenatide based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(12): 1325–1335.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407067).
 - 13 Ooba N, Kubota K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19(11): 1159–1165. DOI: [10.1002/pds.2014](https://doi.org/10.1002/pds.2014).
 - 14 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
 - 15 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(8): 519–523. DOI: [10.1002/pds.1001](https://doi.org/10.1002/pds.1001).
 - 16 骆云霞, 李魏麟, 陈新玉, 等. 基于 FAERS 数据库的多西环素不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(8): 851–859. [Luo YX, Li WL, Chen XY, et al. Signal mining and analysis of adverse drug events of doxycycline based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(8): 851–859.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202405028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202405028).
 - 17 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796–803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
 - 18 Huang SC, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B reactivation: diagnosis and management[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(7): 565–578. DOI: [10.1080/17474124.2020.1774364](https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1774364).
 - 19 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1–17. DOI: [10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01).
 - 20 李梦苑, 叶传涛, 张颖, 等. HBV 复制再激活研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4): 751–756. [Li MY, Ye CT, Zhang Y, et al. Research advances in hepatitis B virus reactivation[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2017, 33(4): 751–756.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.036).
 - 21 许京淑, 向航, 谭军, 等. 利妥昔单抗联合赤芍治疗乙型肝炎病毒性肝炎病毒阳性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1803–1805. [Xu JS, Xiang H, Tan J, et al. Clinical trial of rituximab combined with red peony decoction in the treatment of hepatitis B virus positive non-Hodgkin's lymphoma[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 34(15): 1803–1805.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.15.019](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.15.019).
 - 22 王梦洁, 胡建达. 利妥昔单抗治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤对乙肝病毒再激活的影响[J]. 北方药学, 2025, 22(1): 60–62. DOI: [10.3969/j.issn.1672-8351.2025.01.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8351.2025.01.019).
 - 23 Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology, 2015,

- 148(1): 215–219. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.10.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.039).
- 24 Wang YD, Cui GH, Li M, et al. Hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(14): 2636–2637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882953/>.
- 25 吴怡, 潘兴, 母继林, 等. 99 例抗感染药物严重药品不良反应 / 事件分析 [J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(9): 95–101. [Wu Y, Pan X, Mu JL, et al. Analysis of 99 Serious Adverse Drug Reaction/Event Associated with Anti-Infective Agents[J]. *China Licensed Pharmacist*, 2024, 21(9): 95–101. DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2024.09.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2024.09.018).
- 26 Du LY, Cui YL, Chen EQ, et al. Correlation between the suppressor of cytokine signaling-1 and 3 and hepatitis B virus: possible roles in the resistance to interferon treatment[J]. *Virology*, 2014, 11: 51. DOI: [10.1186/1743-422X-11-51](https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-51).
- 27 Wang J, Du L, Tang H. Suppression of interferon- α treatment response by host negative factors in hepatitis B virus infection[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 784172. DOI: [10.3389/fmed.2021.784172](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.784172).
- 28 利妥昔单抗超说明书用药编写专家组. 利妥昔单抗超说明书用药专家共识 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(16): 2298–2310. [Expert Group of the Off-label Use of Rituximab. Expert consensus on the off-label use of rituximab[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2024, 41(16): 2298–2310.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232050](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232050).

收稿日期: 2024 年 11 月 13 日 修回日期: 2025 年 06 月 09 日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡