·论著·一次研究·

基于FAERS数据库的JAK抑制剂治疗类风湿关节炎心血管不良事件差异化报告失衡谱比较

张娜娜，王小燕，方泽浩，江红霞，严雪芬

浙江中医药大学附属衢州中心医院/衢州市人民医院风湿免疫科（浙江衢州 324000）

【摘要】目的 比较3种JAK抑制剂治疗类风湿关节炎（RA）相关心血管不良事件的差异化报告失衡特征。**方法** 收集美国食品药品管理局不良事件报告系统中托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼自美国上市所在季度至2026年第1季度的报告，限定目标药物为首要怀疑药物且适应证为RA。采用MedDRA首选术语编码，并将纳入首选术语预设为血栓栓塞事件、缺血性心脑血管事件、心律失常/心力衰竭及血压/血脂监测异常等层级。以报告比值比（ROR）作为主要报告失衡指标，并采用PRR/MHRA、MGPS和BCPNN进行一致性核对；对10个临床重点首选术语计算药物间比较报告比值比（cROR），并以2019年第3季度至2026年第1季度为共同事件发生时间窗口开展敏感性分析。**结果** 共纳入96 534份RA相关JAK抑制剂报告，其中3 589份独立报告至少包含1个心血管相关首选术语，共形成15 918条心血管首选术语事件记录。托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼的心血管不良事件报告比例分别为2.93%、9.21%和4.89%（*P*<0.001）。药物间比较显示，巴瑞替尼相较托法替布在肺栓塞［cROR=6.57，95%CI（5.22，8.26）］、深静脉血栓形成［cROR=5.71，95%CI（4.25，7.68）］、心力衰竭［cROR=2.76，95%CI（1.61，4.72）］和短暂性脑缺血发作［cROR=4.42，95%CI（2.62，7.44）］中的报告失衡更明显；巴瑞替尼相较乌帕替尼在上述事件中亦呈较高cROR。乌帕替尼相较托法替布在血栓形成、心肌梗死、房颤和短暂性脑缺血发作中呈较高报告失衡。共同窗口敏感性分析中，巴瑞替尼相关肺栓塞、深静脉血栓形成和短暂性脑缺血发作的差异方向与主分析一致。诱发时间探索性分析显示，巴瑞替尼相关药物–PT事件记录的中位诱发时间数值上较短。**结论** 3种JAK抑制剂具有共同的血栓栓塞和缺血性心脑血管报告失衡特征，差异主要体现在巴瑞替尼相关肺栓塞、深静脉血栓形成及短暂性脑缺血发作，以及乌帕替尼相关血栓形成和短暂性脑缺血发作；上述发现可作为需要进一步验证的药物警戒信号。其反映的是自发报告数据库中的不均衡性，不能等同于真实发生率或药物间因果风险排序。

【关键词】JAK抑制剂；托法替布；巴瑞替尼；乌帕替尼；类风湿关节炎；心血管不良事件；FAERS；比较报告比值比

【中图分类号】R969.3；R593.22　　**【文献标志码】**A

Comparative reporting disproportionality profiles of cardiovascular adverse events associated with JAK inhibitors for rheumatoid arthritis based on FAERS

ZHANG Nana, WANG Xiaoyan, FANG Zehao, JIANG Hongxia, YAN Xuefen

Department of Rheumatology and Immunology, Quzhou People's Hospital Affiliated to Zhejiang

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202606064
基金项目：衢州市科技计划项目（2025K040）
通信作者：严雪芬，主任医师，Email：13157000596@163.com

Chinese Medical University, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China
Corresponding author: YAN Xuefen, Email: 13157000596@163.com

【Abstract】 Objective To compare the differential reporting disproportionality patterns of cardiovascular adverse events associated with three JAK inhibitors used for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Methods Reports involving tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib were retrieved from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from the quarter of their respective U.S. approvals through the first quarter of 2026. Analyses were restricted to reports in which the target drug was designated as the primary suspect and the indication was RA. Adverse events were coded using MedDRA preferred terms (PTs), and eligible PTs were prespecified and hierarchically classified into thromboembolic events, ischemic cardiovascular and cerebrovascular events, arrhythmia/heart failure, and abnormalities in blood pressure/lipid monitoring. The reporting odds ratio (ROR) was used as the primary disproportionality measure, with PRR/MHRA, MGPS, and BCPNN applied for consistency assessment. Pairwise comparative reporting odds ratios (cRORs) were calculated for 10 clinically important PTs, and a sensitivity analysis was conducted using a common event-occurrence window from the third quarter of 2019 through the first quarter of 2026. Results A total of 96,534 RA-related JAK inhibitor reports were included, of which 3,589 unique reports contained at least one cardiovascular-related PT, generating 15,918 cardiovascular PT event records. The proportions of reports containing cardiovascular adverse events were 2.93% for tofacitinib, 9.21% for baricitinib, and 4.89% for upadacitinib (P<0.001). Pairwise comparisons showed that, compared with tofacitinib, baricitinib exhibited greater reporting disproportionality for pulmonary embolism [cROR=6.57, 95%CI (5.22, 8.26)], deep vein thrombosis [cROR=5.71, 95%CI (4.25, 7.68)], heart failure [cROR=2.76, 95%CI (1.61, 4.72)], and transient ischemic attack [cROR=4.42, 95%CI (2.62, 7.44)]. Baricitinib also showed higher cRORs than upadacitinib for these events. Compared with tofacitinib, upadacitinib showed greater reporting disproportionality for thrombosis, myocardial infarction, atrial fibrillation, and transient ischemic attack. In the common-window sensitivity analysis, the directions of the baricitinib-associated differences in pulmonary embolism, deep vein thrombosis, and transient ischemic attack were consistent with those observed in the primary analysis. Exploratory time-to-onset analysis showed a numerically shorter median time to onset for baricitinib-related drug-PT event records. Conclusion The three JAK inhibitors shared reporting disproportionality patterns for thromboembolic and ischemic cardiovascular and cerebrovascular events. The main differences were observed for baricitinib-associated pulmonary embolism, deep vein thrombosis, and transient ischemic attack, as well as upadacitinib-associated thrombosis and transient ischemic attack. These findings may serve as pharmacovigilance signals requiring further validation. They reflect disproportionality in a spontaneous reporting database and should not be interpreted as estimates of true incidence or as a risk among the drugs.

【Keywords】 JAK inhibitors; Tofacitinib; Baricitinib; Upadacitinib; Rheumatoid arthritis; Cardiovascular adverse events; FAERS; Comparative reporting odds ratio

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以慢性滑膜炎、关节破坏及持续性系统炎症为主要特征的自身免疫性疾病。受慢性炎症、传统心血管危险因素及部分治疗相关因素共同影响，RA患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病、静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）和心力衰竭的风险均高于一般人群[1-2]。Janus激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导与转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）通路参与多种白细胞介素、干扰素及生长因子的胞内信号转导，在RA滑膜炎症、免疫细胞活化和炎症级联放大过程中发挥重要作用[3-5]。JAK

抑制剂作为口服靶向合成改善病情抗风湿药物，可同时阻断多种炎症因子下游信号，具有起效较快、给药方便及多通路调节等特点，已成为中重度RA的重要治疗选择[6]。随着JAK抑制剂临床应用范围不断扩大，其心血管和血栓安全性受到持续关注。ORAL Surveillance研究显示托法替布组主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）的累积发生比例高于肿瘤坏死因子抑制剂组，且未达到预设的非劣效性标准[7]。此后，FDA（U.S. Food and Drug Administration，FDA）和EMA（European Medicines Agency，EMA）将MACE、血栓及死亡风险警示扩展至用于慢性炎症性疾病的同类JAK抑制剂[8-9]。由于JAK1、JAK2、JAK3及TYK2在炎症调控、造血、血小板生成和脂质代谢等方面承担不同功能，托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼因亚型选择性不同，可能呈现差异化的心血管安全性特征。然而，心血管事件总体发生频率较低且部分事件潜伏时间较长，随机对照试验和长期延伸研究对罕见或迟发性风险的识别仍存在一定局限，上市后药物警戒数据可为其安全性评价提供补充证据。

既往针对RA患者的上市后自发报告研究已提示JAK抑制剂相关心血管信号，但主要侧重各药物相对于背景数据库的信号描述[10-11]。基于此，本研究以RA适应证下托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼为研究对象，在明确独立报告数与首选术语（preferred term，PT）事件记录数统计口径的基础上，采用比例失衡分析挖掘心血管不良事件报告失衡，并进一步计算重点PT的药物间比较报告比值比（comparative reporting odds ratio，cROR），区分临床确诊心血管事件与检查指标或危险因素异常，同时通过共同事件发生时间窗口敏感性分析检验核心结果的稳健性，旨在比较不同JAK抑制剂的差异化心血管报告失衡谱，为RA患者个体化用药选择和风险监测提供药物警戒依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用FAERS季度ASCII数据包，纳入托法替布（2012年第4季度起）、巴瑞替尼（2018年第2季度起）和乌帕替尼（2019年第3季度起）至2026年第1季度的报告。数据表包括DEMO、DRUG、REAC、INDI、OUTC、RPSR和THER等。

1.2 数据清洗与去重

依据FDA推荐规则，先按Deleted文件剔除无效记录，再以CASEID、FDA_DT和PRIMARYID进行去重：同一CASEID保留FDA_DT最新记录；CASEID和FDA_DT均相同时保留PRIMARYID较大者。通过PRIMARYID关联各数据表。目标药物采用通用名、商品名和常见拼写进行标准化，并限定DRUG表ROLE_COD为首要怀疑药物（primary suspect，PS）；随后依据INDI表限定适应证为RA。

1.3 心血管不良事件定义、层级与计数口径

采用MedDRA 29.0版PT编码。为降低跨系统器官分类（system organ class，SOC）筛选的主观性，依据MedDRA定义、相关标准化查询思路及临床语义，预设心血管相关PT词典，并按临床层级分为：①临床确诊事件，包括VTE（肺栓塞、深静脉血栓形成及其他静脉血栓）、缺血性心脑血管事件（心肌梗死、脑血管意外、短暂性脑缺血发作等）、心律失常和心力衰竭；②危险因素或监测异常，包括高血压、血压升高、血压异常、血胆固醇升高等；③报告数较少的探索性血管事件。神经系统SOC仅纳入具有明确脑缺血、脑梗死、脑出血或脑静脉血栓病理含义的PT；呼吸系统、胸及纵隔疾病SOC仅纳入肺栓塞或肺血栓相关PT。候选PT由2名研究者参考MedDRA中相关标准化查询的术语组织思路独立筛选，意见不一致时由第3名研究者裁定。适应证筛选限定为INDI表中标准化后明确记录为RA的报告，排除适应证缺失、未特指关节炎、其他炎性关节病及非心血管主题PT。高血压、血压升高等语义相关PT保持MedDRA原始编码，在信号计算中不合并。研究区分3种统计单位：①独立报告数指按PRIMARYID去重后至少包含1个纳入PT的报告数，同一报告仅计1份；②PT事件记录数指同一报告中每个不同PT分别计1条，同一报告含多个PT时可产生多条记录；③SOC事件记录数由PT记录按MedDRA SOC归类后汇总，同一报告可同时进入多个SOC。因此SOC和PT记录数可明显高于独立报告数，且不同PT之间不进行简单相加以推断患者人数。

1.4 结局、报告来源与诱发时间

根据OUTC_COD，将死亡（DE）、危及生命

（LT）、住院或住院延长（HO）、残疾（DS）、先天性异常（CA）、需干预以防永久损害（RI）及其他重要医学事件（OT）均视为严重结局。严重报告总数按PRIMARYID去重后计算；同一报告可同时包含多个结局代码，因此各具体结局类别不具有可加性。诱发时间为EVENT_DT与START_DT之差。药物–PT层面的诱发时间分析允许同一独立报告因含多个不同PT而形成多条记录，故其可分析记录数不等同于独立患者或独立报告数。

1.5 报告失衡检测与药物间比较

采用ROR、PRR/MHRA、MGPS和BCPNN法进行报告失衡检测。判定标准为：目标PT报告数≥3且ROR 95%CI下限>1；PRR≥2且χ^2≥4；EBGM05>2；IC025>0。报告数极少的高ROR事件仅作为探索性线索，不以高ROR或IC025单独判定为稳定警戒信号[12-14]。首先比较3种药物中至少包含1个心血管PT的独立报告比例，采用χ^2检验，并以“至少包含1个心血管PT的独立报告”为目标事件计算总体cROR。其次，对肺栓塞、深静脉血栓形成、心肌梗死、脑血管意外、房颤、高血压、血栓形成、血压升高、心力衰竭和短暂性脑缺血发作10个重点PT，以两种JAK抑制剂之间的“该PT报告/其他ADE报告”构建2×2表，计算cROR及95%CI，即cROR=（a/b）/（c/d），其中a和b分别为药物A的目标PT报告数和其他ADE报告数，c和d为药物B的相应报告数。为降低3种药物上市时间不同造成的观察时段偏倚，另在EVENT_DT信息完整的报告中，将共同事件发生时间窗口限定为2019年第3季度至2026年第1季度，按PRIMARYID去重后重复计算总体心血管相关报告比例及10个重点PT的cROR，作为敏感性分析。cROR及敏感性分析均用于描述报告失衡差异，不能替代基于暴露人年的发生率比较。统计分析采用R 4.5.2软件，双侧P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 JAK抑制剂相关ADE报告基本情况

最终纳入RA适应证下以目标JAK抑制剂为首要怀疑药物的报告96 534份，其中托法替布63 962份、巴瑞替尼2 910份、乌帕替尼29 662份。女性占80.40%，报告主要来自美国，消费者为最主要的报告来源。按PRIMARYID去重后，严重结局报告48 416份（50.20%）。住院、死亡、危及生命和残疾为常见具体严重结局，但同一报告可同时包含多个结局代码，故各类别不应与严重报告总数直接相加（表1）。

2.2 不同JAK抑制剂心血管不良事件报告比例比较

96 534份报告中，3 589份独立报告至少包含1个心血管相关PT，占3.72%；上述报告共形成15 918条心血管PT事件记录。托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼分别有1 871、268和1 450份独立心血管不良事件报告，对应报告比例为2.93%、9.21%和4.89%，组间差异有统计学意义（χ^2=470.99，P<0.001）。与托法替布相比，巴瑞替尼和乌帕替尼发生心血管相关报告的cROR分别为3.37［95%CI（2.94，3.85）］和1.71［95%CI（1.59，1.83）］；巴瑞替尼相较乌帕替尼的cROR为1.97［95%CI（1.72，2.26）］。

2.3 重点心血管PT的药物特异性报告失衡谱

3种药物均涉及肺栓塞、深静脉血栓形成、心肌梗死、脑血管意外、血栓形成、房颤和短暂性脑缺血发作，但报告失衡谱并不完全一致。相对于FAERS背景数据库，巴瑞替尼在肺栓塞、深静脉血栓形成、心力衰竭和短暂性脑缺血发作中的ROR较高；乌帕替尼在血栓形成、脑血管意外和短暂性脑缺血发作中呈较明显报告失衡；托法替布的PT事件记录绝对数较多，但部分PT的ROR低于另外两种药物（表2）。

2.4 重点PT的药物间报告失衡比较

进一步采用同类JAK抑制剂内部的报告作为参照。巴瑞替尼相较托法替布在肺栓塞、深静脉血栓形成、心力衰竭和短暂性脑缺血发作中的cROR较高；相较乌帕替尼，上述4类事件仍表现出较高报告失衡。乌帕替尼相较托法替布在血栓形成、心肌梗死、房颤和短暂性脑缺血发作中的cROR较高。脑血管意外的药物间95%CI多跨越1，提示其差异不稳定（表3）。

2.5 共同事件发生时间窗口敏感性分析

在EVENT_DT信息完整的报告中，将共同事件发生时间窗口限定为2019年第3季度至2026年第1季度。该日期完整子集中，托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼分别纳入3 546、625和5 818份

表1 3种JAK抑制剂RA相关报告的基本特征［n（%）］

Table 1. Basic characteristics of RA reports associated with the three JAK inhibitors［n（%）］

项目	托法替布（n=63 962）	巴瑞替尼（n=2 910）	乌帕替尼（n=29 662）	合计（n=96 534）
性别				
女性	52 303（81.80）	2 217（76.20）	23 120（77.90）	77 640（80.40）
男性	10 971（17.20）	566（19.50）	5 585（18.80）	17 122（17.70）
未知	688（1.10）	127（4.40）	957（3.20）	1 772（1.80）
年龄（岁）				
<65	36 720（57.40）	1 145（39.30）	9 115（30.70）	46 980（48.70）
65~85	22 457（35.10）	1 147（39.40）	6 437（21.70）	30 041（31.10）
>85	828（1.30）	57（2.00）	299（1.00）	1 184（1.20）
未知	3 957（6.20）	561（19.30）	13 811（46.60）	18 329（19.00）
国家				
美国	53 002（82.90）	1 041（35.80）	20 303（68.40）	74 346（77.00）
日本	1 166（1.80）	523（18.00）	675（2.30）	2 364（2.40）
加拿大	3 841（6.00）	26（0.90）	1 864（6.30）	5 731（5.90）
中国	35（0.10）	29（1.00）	14（0.00）	78（0.10）
报告人员				
医务人员	27 159（42.50）	875（30.10）	5 318（17.90）	33 352（34.50）
消费者	26 589（41.60）	1 576（54.20）	21 411（72.20）	49 576（51.40）
报告者缺失/其他	10 214（16.00）	459（15.80）	2 933（9.90）	13 606（14.10）
结局				
住院	7 427（11.60）	906（31.10）	6 008（20.30）	14 341（14.90）
死亡	1 678（2.60）	167（5.70）	1 088（3.70）	2 933（3.00）
危及生命	302（0.50）	70（2.40）	91（0.30）	463（0.50）
残疾	360（0.60）	42（1.40）	262（0.90）	664（0.70）
严重结局（合计）	27 384（42.80）	2 006（68.90）	19 026（64.10）	48 416（50.20）

注：严重结局总数按PRIMARYID去重；同一报告可同时包含多个结局代码，故各具体结局类别不可直接相加。

独立报告，其中至少包含1个心血管相关PT的报告分别为940、214和1 450份，报告比例为26.51%、34.24%和24.92%。巴瑞替尼相较托法替布和乌帕替尼的总体cROR分别为1.44［95%CI（1.20，1.73）］和1.57［95%CI（1.32，1.87）］。重点PT中，巴瑞替尼相较托法替布的肺栓塞、深静脉血栓形成和短暂性脑缺血发作cROR分别为4.35［95%CI（2.72，6.98）、4.25［95%CI（2.12，8.53）］和7.65［95%CI（2.65，22.12）］；相较乌帕替尼分别为6.85［95%CI（4.29，10.93）］、5.53［95%CI（2.85，10.75）］和3.27［95%CI（1.46，7.33）］，方向与主分析一致。心力衰竭以及部分心肌梗死、房颤比较的95%CI跨越1，提示部分差异对观察窗口和日期完整性较敏感。该分析仅限日期信息完整的报告，用于稳健性检验，不代表完整报告集的发生率比较。

2.6 高频心血管PT事件记录、临床分层及低报告数高ROR事件

在3 589份至少包含1个目标心血管PT的独立报告中，共记录15 918条心血管相关PT事件记录。同一报告可包含多个不同PT，因此PT事件记录数高于独立报告数。报告频数较高的PT主要包括血胆固醇升高、高血压、血压升高、脑血管意外、心肌梗死、血栓形成和肺栓塞。其中，高血压属于血管与淋巴管类疾病SOC，血压升高属于各类检查SOC，两者在频数统计和报告失衡计算中均作为独立PT。血胆固醇升高、血压升高等检查或危险因素异常与MACE、VTE等临床事件分层解读。按ROR排序，壳核出血、肺静脉血栓形成和眼血管血栓形成等事件呈现较高报告不均衡性，但其PT事件记录数仅为3~4条，且95%CI较宽，结果易受随机波动和选择性报告影响，故仅作为低报告数探索性线索。综合PT事件记录数、置信区间及多种算法结果，肺栓塞、深静脉血栓形成、血栓形成、心肌梗死和脑血管意外等事件的报告失衡证据相对更充分，可作为需要进一步验证的药物警戒信号。

2.7 心血管不良事件诱发时间分析

经排除日期缺失、格式错误及EVENT_DT早

表2 3种JAK抑制剂重点心血管PT的药物特异性报告失衡指标

Table 2. Drug-specific reporting disproportionality metrics for selected cardiovascular PTs

PT	药物	例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	EBGM（EBGM05）	IC（IC025）
肺栓塞	托法替布	334	1.91（1.70，2.14）	1.91（126.06）	1.79（1.60）	0.84（0.67）
	巴瑞替尼	97	19.95（16.23，24.51）	19.65（1628.93）	18.68（15.20）	4.22（3.68）
	乌帕替尼	154	2.12（1.79，2.50）	2.12（80.95）	2.00（1.69）	1.00（0.74）
深静脉血栓形成	托法替布	219	2.19（1.89，2.52）	2.18（120.91）	2.02（1.75）	1.01（0.80）
	巴瑞替尼	56	19.37（14.79，25.38）	19.21（917.88）	18.28（13.96）	4.19（3.42）
	乌帕替尼	69	1.51（1.18，1.93）	1.51（11.02）	1.47（1.15）	0.56（0.19）
心肌梗死	托法替布	448	1.24（1.13，1.37）	1.24（19.16）	1.22（1.11）	0.29（0.14）
	巴瑞替尼	32	3.50（2.47，4.96）	3.48（56.19）	3.46（2.44）	1.79（1.18）
	乌帕替尼	254	1.95（1.72，2.22）	1.95（105.93）	1.85（1.63）	0.89（0.70）
脑血管意外	托法替布	556	1.67（1.53，1.82）	1.67（131.47）	1.59（1.46）	0.67（0.54）
	巴瑞替尼	32	3.58（2.52，5.07）	3.57（58.57）	3.54（2.50）	1.82（1.21）
	乌帕替尼	291	2.40（2.12，2.71）	2.40（208.30）	2.23（1.97）	1.16（0.97）
房颤	托法替布	239	1.05（0.92，1.19）	1.05（0.47）	1.04（0.91）	0.06（−0.13）
	巴瑞替尼	17	2.72（1.69，4.39）	2.72（18.36）	2.71（1.68）	1.44（0.62）
	乌帕替尼	141	1.59（1.34，1.89）	1.59（28.08）	1.54（1.29）	0.62（0.36）
高血压	托法替布	943	1.01（0.94，1.08）	1.01（0.06）	1.01（0.94）	0.01（−0.09）
	巴瑞替尼	26	0.90（0.61，1.32）	0.90（0.31）	0.90（0.61）	−0.16（−0.71）
	乌帕替尼	313	0.76（0.68，0.85）	0.76（22.18）	0.77（0.69）	−0.37（−0.54）
血栓形成	托法替布	452	2.05（1.86，2.26）	2.05（209.98）	1.91（1.73）	0.93（0.78）
	巴瑞替尼	14	2.06（1.22，3.49）	2.06（7.61）	2.05（1.21）	1.04（0.19）
	乌帕替尼	253	2.63（2.30，3.00）	2.62（221.36）	2.41（2.11）	1.27（1.07）
血压升高	托法替布	747	1.34（1.24，1.44）	1.34（57.54）	1.31（1.21）	0.38（0.27）
	巴瑞替尼	8	0.47（0.23，0.94）	0.47（4.79）	0.47（0.24）	−1.09（−1.96）
	乌帕替尼	124	0.46（0.39，0.55）	0.46（75.96）	0.48（0.40）	−1.07（−1.33）
心力衰竭	托法替布	120	0.75（0.62，0.90）	0.75（9.36）	0.76（0.64）	−0.39（−0.65）
	巴瑞替尼	15	3.80（2.28，6.32）	3.79（30.55）	3.76（2.26）	1.91（0.96）
	乌帕替尼	68	1.22（0.96，1.56）	1.22（2.59）	1.21（0.95）	0.27（−0.09）
短暂性脑缺血发作	托法替布	85	1.07（0.86，1.33）	1.07（0.35）	1.06（0.85）	0.09（−0.24）
	巴瑞替尼	17	8.67（5.35，14.03）	8.65（112.30）	8.47（5.23）	3.08（1.89）
	乌帕替尼	85	3.35（2.66，4.23）	3.35（117.69）	2.97（2.36）	1.57（1.20）

注：例次为目标药物-目标PT事件记录数；同一独立报告含多个不同PT时分别计数。各药物ROR均以FAERS背景数据库为参照，仅描述报告失衡，不用于药物间风险排序。

表3 重点心血管PT的药物间报告失衡比较［cROR（95%CI）］

Table 3. Pairwise reporting disproportionality comparisons for selected cardiovascular PTs ［cROR（95%CI）］

PT	巴瑞替尼vs.托法替布	乌帕替尼vs.托法替布	巴瑞替尼vs.乌帕替尼
肺栓塞	6.57（5.22，8.26）	0.99（0.82，1.20）	6.61（5.11，8.54）
深静脉血栓形成	5.71（4.25，7.68）	0.68（0.52，0.89）	8.42（5.90，12.00）
心肌梗死	1.58（1.10，2.26）	1.22（1.05，1.43）	1.29（0.89，1.86）
脑血管意外	1.27（0.89，1.81）	1.13（0.98，1.30）	1.12（0.78，1.62）
房颤	1.57（0.96，2.57）	1.27（1.03，1.57）	1.23（0.74，2.04）
高血压	0.60（0.41，0.89）	0.71（0.63，0.81）	0.85（0.57，1.26）
血栓形成	0.68（0.40，1.16）	1.21（1.04，1.41）	0.56（0.33，0.96）
血压升高	0.23（0.12，0.47）	0.36（0.29，0.43）	0.66（0.32，1.34）
心力衰竭	2.76（1.61，4.72）	1.22（0.91，1.65）	2.25（1.29，3.95）
短暂性脑缺血发作	4.42（2.62，7.44）	2.16（1.60，2.92）	2.04（1.21，3.45）

注：cROR按PT事件记录口径计算；同一独立报告含多个不同PT时分别计数，各PT保持独立编码和独立计算。

于START_DT的记录后，共获得3 627条可计算诱发时间的药物-PT事件记录。该数量高于3 589份独立心血管报告，是因为同一报告包含多个不同心血管PT时可形成多条药物-PT记录。托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼的中位诱发时间分别为284.0、192.0和255.0 d；血压相关异常的中位诱发时间较短，而心肌梗死/缺血性心脏事件和卒中/脑血管事件相对较长。由于同一独立报告可能重复贡献多个PT，诱发时间结果仅用于描述事件类别的时间分布，不作患者层面的发生时间推断（表4）。

表4 JAK抑制剂相关心血管药物-PT事件记录的诱发时间

Table 4. Time to onset of cardiovascular drug-PT records associated with JAK inhibitors

药物/类别	可分析药物-PT事件记录数	天数［M（Q1，Q3）］
全部心血管PT记录	3 627	257（71，693）
托法替布	1 880	284（66.8，818）
巴瑞替尼	287	192（53，700）
乌帕替尼	1 460	255（89，549）
肺栓塞	180	292（72.8，766.5）
深静脉血栓形成	109	259（56，758）
心肌梗死/缺血性心脏事件	307	396（128，818）
卒中/脑血管事件	367	368（111，781.5）
心律失常相关事件	261	233（53，656）
血压相关事件	457	157（34，593）

注：同一独立报告可因包含多个不同PT而贡献多条记录，故本表记录数不等同于独立报告数。

3 讨论

本研究基于FAERS数据库比较托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼治疗RA相关心血管不良事件的报告失衡情况，主要通过统一计数口径和同类药物内部cROR，突出3种药物的差异化报告失衡谱。巴瑞替尼的独立心血管不良事件报告比例最高，且相较托法替布和乌帕替尼，在肺栓塞、深静脉血栓形成、心力衰竭和短暂性脑缺血发作中均呈较高cROR；乌帕替尼相较托法替布在血栓形成、心肌梗死、房颤和短暂性脑缺血发作中呈较高cROR。脑血管意外的药物间差异则不稳定。共同事件发生时间窗口敏感性分析进一步显示，巴瑞替尼相关肺栓塞、深静脉血栓形成和短暂性脑缺血发作的报告失衡差异方向与主分析一致，而心力衰竭及部分心肌梗死、房颤比较的差异减弱，提示核心VTE和短暂性脑缺血发作的差异具有一定稳健性，但其他药物间报告失衡仍需谨慎解释。

ORAL Surveillance研究纳入年龄≥50岁且至少存在1项额外心血管危险因素的RA患者，发现托法替布合并剂量组MACE为3.4%，TNF抑制剂组为2.5%，HR为1.33［95%CI（0.91，1.94）］，未达到非劣效性标准[7]。其后分析提示，既往动脉粥样硬化性心血管病患者的绝对风险差异更为突出[15]。需要强调的是，ORAL Surveillance直接评价的是托法替布与TNF抑制剂，而FDA和EMA基于共同作用机制及有限的其他药物证据，将风险管理措施扩展至巴瑞替尼和乌帕替尼[8-9]。因此，本研究中巴瑞替尼或乌帕替尼的较高FAERS报告失衡，应与这种类效应监管框架并置理解，而不能替代各药物的主动比较试验。

巴瑞替尼主要抑制JAK1/JAK2。JAK2参与促红细胞生成素受体和血小板生成素受体信号，连接红系、巨核细胞和血小板生成调控[4]。临床试验中可观察到血小板计数升高，但这一实验室变化不能单独作为血栓发生的因果解释[16]。此外，JAK2获得性活化突变与骨髓增殖性肿瘤血栓倾向的机制，不能简单外推为JAK2药理性抑制导致血栓。因此，本研究将JAK2通路视为可能影响造血和凝血稳态的机制背景，而非对巴瑞替尼血栓相关报告失衡的因果证明。随机试验整合分析显示，巴瑞替尼总体DVT/PE发生率约为0.5/100患者年，2 mg与4 mg剂量组发生率分别约为0.5/100和0.6/100患者年[17]；长期整合数据亦未提示随暴露时间延长而持续升高的明确趋势[18]。多数据库真实世界研究则提示，巴瑞替尼相较TNF抑制剂的VTE发生率比升高，而MACE仅呈数值升高、估计不确定[19]。这些不完全一致的证据说明，患者选择和基线风险可能比单一亚型选择性更能影响观察结果。

乌帕替尼对JAK1具有相对选择性。SELECT

临床试验整合分析中，乌帕替尼 15 mg 的 MACE 和 VTE 发生率与阿达木单抗或甲氨蝶呤总体相近[20]，心血管高危亚组本身事件率更高，但乌帕替尼与阿达木单抗之间总体相近[21]。本研究中乌帕替尼相较托法替布在血栓形成、心肌梗死、房颤和短暂性脑缺血发作中出现较高 cROR，可能受到其近年处方增长、消费者报告比例较高、监管警示后的刺激性报告及适应证人群差异影响。共同窗口敏感性分析中，除短暂性脑缺血发作外，部分差异减弱或 95%CI 跨越 1。因此，该结果应视为需要在主动监测数据库中验证的假设，而非与临床试验相矛盾的风险定论。

血胆固醇升高以及高血压、血压升高等 PT 属于监测指标或危险因素异常，与 MACE、VTE 等临床终点并非同一层级。JAK 抑制剂可升高 LDL 和 HDL，但现有资料尚不能仅凭血脂变化判断心血管结局[3]。在临床实践中需同时关注高血压（诊断）和血压升高（检查异常）这两类编码的报告失衡；二者在 MedDRA 中保持独立编码和独立计算，仅在临床解释时共同纳入血压风险监测范畴。临床监测应更具体：治疗前评估年龄、当前或既往长期吸烟、既往 ASCVD/MACE、VTE 史、高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖、长期制动、恶性肿瘤以及雌激素或糖皮质激素等合并用药；记录基线血压、空腹血脂、血常规、肝肾功能，并结合 RA 治疗指南和药品说明书进行个体化风险管理[22]。托法替布建议开始治疗后约 4~8 周复查血脂，巴瑞替尼和乌帕替尼约 12 周复查，之后按血脂管理指南随访[16, 23-24]。血压宜在每次常规随访中测量，高危或血压异常者应增加院外监测。每次随访应主动询问胸痛、突发呼吸困难、咯血、单侧下肢肿痛和局灶性神经功能缺损；出现 VTE 临床怀疑时，依据验前概率选择 D-二聚体和影像学检查，而不建议在无症状患者中常规以 D-二聚体筛查[25]。

本研究也存在一定的局限性。第一，FAERS 缺乏处方人数和暴露人年，不能计算发生率、绝对风险或风险比；即使 cROR 直接使用其他 JAK 抑制剂作为参照，仍不能校正上市时间、地区处方结构和监管警示。第二，RA 患者的年龄、吸烟、既往 ASCVD/VTE、疾病活动度、合并糖皮质激素和抗凝/抗血小板治疗信息缺失严重，无法开展充分的混杂校正。第三，消费者与医务人员报告比例在药物间不同，可能影响事件识别精度。第四，心血管 PT 跨多个 SOC，虽通过预设词典、双人独立筛选和临床分层减少主观性，但仍可能存在术语错分；高血压与血压升高等语义相关 PT 保持独立编码和独立计算，以避免重复计数。第五，诱发时间以药物-PT 记录为单位，同一报告可重复贡献，不能等同于独立患者的发病时间。第六，共同窗口敏感性分析仅纳入 EVENT_DT 信息完整的报告，可能存在日期缺失导致的选择偏倚。第七，低报告数事件的高 ROR 不稳定，应通过病例叙述、电子病历队列和主动监测数据库进一步验证。

综上，在 RA 相关 FAERS 报告中，托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼均呈现血栓栓塞和缺血性心脑血管报告失衡，药物间报告失衡谱存在差异。巴瑞替尼在肺栓塞、深静脉血栓形成、心力衰竭和短暂性脑缺血发作中的 cROR 相对较高；乌帕替尼相较托法替布在血栓形成、心肌梗死、房颤和短暂性脑缺血发作中呈较高报告失衡。共同事件发生时间窗口敏感性分析支持巴瑞替尼相关肺栓塞、深静脉血栓形成和短暂性脑缺血发作的差异方向，但心力衰竭及部分动脉/心律失常事件的差异减弱。上述结果可作为需要进一步验证的药物警戒信号。临床选药应优先依据患者年龄、吸烟、ASCVD/VTE 史及其他心血管危险因素开展个体化获益-风险评估，并落实血压、血脂和血栓症状的动态监测。这些发现反映自发报告数据库中的报告失衡，不能解释为真实发生率或因果性药物排名。

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

1 Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2023, 402(10416): 2019-2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.

2 Kiełbowski K, Plewa P, Bratborska AW, et al. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: immunomodulatory properties and clinical efficacy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8327. DOI: 10.3390/ijms25158327.

3 Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(2): 101-115. DOI: 10.1038/s41584-023-01062-9.

4 Virtanen A, Spinelli FR, Telliez JB, et al. JAK inhibitor selectivity: new opportunities, better drugs?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(10): 649-665. DOI: 10.1038/s41584-024-01153-1.

5 Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. JAK inhibitors for rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2023, 32(4): 333-344. DOI: 10.1080/13543784.2023.2199919.

6 Chikhoune L, Poggi C, Moreau J, et al. JAK inhibitors (JAKi): mechanisms of action and perspectives in systemic and autoimmune diseases[J]. Rev Med Interne, 2025, 46(2): 89-106. DOI: 10.1016/j.revmed.2024.10.452.

7 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 316-326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.

8 U.S. Food and Drug Administration. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions[EB/OL]. (2021-09-01)[2026-08-17]. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death.

9 European Medicines Agency. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders[EB/OL]. (2022-11-11)[2026-08-17]. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders.

10 Goldman A, Galper BL, Druyan A, et al. Adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors: an analysis of postmarketing spontaneous safety reports[J]. Semin Arthritis Rheum, 2024, 67: 152461. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152461.

11 Zheng X, Cheng Y, Chen L, et al. A disproportionality analysis of thromboembolic and cardiovascular adverse event signal strength across various JAK-inhibitors based on the FAERS database[J]. J Am Acad Dermatol, 2025, 93(3): 850-854. DOI: 10.1016/j.jaad.2025.05.1417.

12 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.

13 Gould AL. Practical pharmacovigilance analysis strategies[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2003, 12(7): 559-574. DOI: 10.1002/pds.771.

14 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. Stat Med, 2006, 25(21): 3740-3757. DOI: 10.1002/sim.2473.

15 Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 119-129. DOI: 10.1136/ard-2022-222259.

16 Eli Lilly and Company. OLUMIANT (baricitinib) prescribing information[EB/OL]. [2026-08-17]. https://pi.lilly.com/us/olumiant-uspi.pdf.

17 Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(7): 1042-1055. DOI: 10.1002/art.40841.

18 Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(3): 335-343. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.

19 Salinas CA, Louder A, Polinski J, et al. Evaluation of venous thromboembolism, major adverse cardiovascular events, and serious infections among patients with rheumatoid arthritis treated with baricitinib compared to TNF inhibitors: a multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases[J]. Rheumatol Ther, 2023, 10(1): 201-223. DOI: 10.1007/s40744-022-00505-1.

20 Charles-Schoeman C, Choy E, McInnes IB, et al. Major adverse cardiovascular events and venous thromboembolism across upadacitinib clinical trial programmes in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis[J]. RMD Open, 2023, 9(4): e003392. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003392.

21 Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(9): 1130-1141. DOI: 10.1136/ard-2023-223916.

22 Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 3-18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356.

23 Pfizer Inc. XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) prescribing information[EB/OL]. [2026-08-17]. https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959.

24 AbbVie Inc. RINVOQ/RINVOQ LQ (upadacitinib) prescribing information[EB/OL]. [2026-08-17]. https://www.rxabbvie.com/pdf/rinvoq_pi.pdf.

25 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society[J]. Eur Heart J, 2020, 41(4): 543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.

收稿日期：2026 年 06 月 11 日 修回日期：2026 年 07 月 28 日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉