·药事管理·

基于FAERS数据库的纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用不良反应的信号挖掘与分析

王　涛[1],戴　洁[1],杨　阳[2],孙　辉[1]
1.陕西省药品不良反应监测中心,西安　710000;2.宝鸡市人民医院,宝鸡　721000

摘要:目的　系统挖掘并评估纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用的不良反应信号,旨在为非小细胞肺癌的临床治疗提供更具有针对性的用药建议,优化治疗方案,保障患者用药安全。**方法**　通过收集美国药品监督管理局不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System,FAERS)中纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用的不良反应报告,使用加法模型和乘法模型,对其不良反应信号进行分析,并针对年龄进行亚组分析,发掘药物联合使用过程中风险较高的不良反应类型。**结果**　共收集到不良反应报告46 027 620份,其中包括12 964份联合用药的不良反应报告。联合用药方案涉及的不良反应分布于27个系统器官分类(system organ class,SOC),乘法模型(multiplicative model,MM)信号排名前3的SOC为精神病类(MM=3.636 1),耳及迷路类疾病(MM=1.865 2)及免疫系统疾病(MM=1.767 4)。在首选术语(preferred term,PT)层级,MM信号排前3的不良反应为白细胞计数降低(MM=23.452 6),细胞因子释放综合征(MM=20.413 3),COVID-19(MM=15.021 2)。老年患者亚组中MM信号排前3的不良反应为单侧盲(MM=12.182 0),COVID-19(MM=11.734 3),血压降低(MM=11.161 6)。此外,单侧盲、COVID-19、白细胞计数降低、肾功能损害等为老年患者独有的不良反应。**结论**　纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗可能增加免疫相关不良反应的发生风险。老年患者的不良事件信号谱具有一定特异性,临床应用时应加强对相关不良事件,尤其是肾功能及心率变化的监测与管理,以保障用药安全。

关键词:纳武利尤单抗;伊匹木单抗;药物不良反应;合理用药
DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2026.05.030
CSTR:32412.14.2026.05.030
中图分类号:R969.3　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1004-2407(2026)05-0215-07

Signal mining and analysis of adverse reactions to the combination of nivolumab and ipilimumab based on the FAERS database

WANG Tao[1], DAI Jie[1], YANG Yang[2], SUN Hui[1]
1. Shaanxi Provincial Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Xi'an 710000, China; 2. Baoji People's Hospital, Baoji 721000, China

Abstract: Objective　To systematically identify and evaluate adverse event signals associated with the combination of nivolumab and ipilimumab, with the aim of providing more targeted medication recommendations for the clinical treatment of non-small cell lung cancer, optimizing therapeutic regimens, and improving medication safety. **Methods**　Adverse event reports involving the combined use of nivolumab and ipilimumab were retrieved from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). Additive and multiplicative models were applied to analyze adverse event signals. Age-stratified subgroup analyses were also conducted to identify adverse events with relatively strong signals during combination therapy. **Results**　A total of 46 027 620 adverse event reports were retrieved from FAERS, including 12 964 reports related to nivolumab-ipilimumab combination therapy. The reported adverse events were distributed across 27 system organ classes (SOCs). The 3 SOCs with the strongest signals according to the multiplicative model (MM) were psychiatric disorders (MM=3.636 1), ear and labyrinth disorders (MM=1.865 2), and immune system disorders (MM=1.767 4). At the preferred term (PT) level, the 3 strongest MM signals were white blood cell count decreased (MM=23.452 6), cytokine release syndrome (MM=20.413 3), and COVID-19 (MM=15.021 2). In the older-patient subgroup, the three strongest MM signals were blindness unilateral (MM=12.182 0), COVID-19 (MM=11.734 3), and blood pressure decreased (MM=11.161 6). In addition, blindness unilateral, COVID-19, white blood cell count decreased, and renal impairment were identified only in elderly patients. **Conclusion**　This study suggests that nivolumab combined with ipilimumab may increase the risk of immune-related adverse events. Elderly patients exhibited a distinct adverse event signal profile. In clinical practice, enhanced monitoring and management of relevant adverse events, particularly in renal function and heart rate, are recommended to ensure

收稿日期:2025-11-20
基金项目:陕西省药学会医院药学高质量发展研究项目(编号:2023-1-2-2)

medication safety.

Key words: nivolumab; ipilimumab; adverse drug reactions; rational drug use

随着人口老龄化的加剧，恶性肿瘤的发病率和死亡率在全球范围内呈持续增长趋势[1-3]。近年来，以程序性细胞死亡蛋白(programmed death-1, PD-1)抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxRD T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为恶性肿瘤的治疗提供了新的策略。与传统治疗方法相比，免疫疗法通过激活人体自身免疫系统，使其能够识别并清除肿瘤细胞，同时保护正常细胞免受损伤，从而显著提升了患者的生存率。作为ICIs的代表药物，纳武利尤单抗(PD-1抑制剂)与伊匹木单抗(CLTA-4抑制剂)联合应用，通过协同增强T细胞的抗肿瘤免疫反应，进而提高治疗效果和患者的生存获益。一项临床试验证实，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗较化疗的无事件生存期提高了12%，部分患者无事件生存期超过54个月[4]。CheckMate 9LA随机试验进一步证明，该联合治疗方案可显著延长晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的总生存期[5]。鉴于两种药物联合治疗恶性肿瘤展现出显著疗效，美国食品药品监督管理局于2020年正式批准将该联合治疗方案作为转移性NSCLC患者的一线治疗选择。目前，该联合疗法已成功用于晚期NSCLC、黑色素瘤等恶性肿瘤的治疗[6-7]。

值得注意的是，免疫协同治疗在增强抗肿瘤疗效的同时，也可能引起药物间的相互作用[8]。临床研究证实，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗相关不良事件发生率为95.5%，显著高于单药治疗[5]。然而，目前关于真实世界中纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗的安全性研究较少，其潜在的药物间相互不良作用也未得到充分探究。因此，亟需对纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合使用的药品不良事件(adverse events, AEs)信号进行研究，以更好地了解两种药物联合使用时的安全性问题。鉴于此，本研究旨在通过分析真实世界数据，使用加法模型和乘法模型，挖掘纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合使用中的AEs，以期优化治疗方案，为临床合理用药提供参考。

1 数据来源

本项目利用FAERS数据库(https://fis.fda.gov/extensions/fpd-qde-faers/fpd-qde-faers.html)进行回顾性药物警戒研究。该数据库是一个大型、公开的药物不良反应自发报告数据库，其中包括患者的人口学统计、药物信息和AE等详细信息。基于纳武利尤单抗和伊匹木单抗药物的上市时间，提取了自2011年第一季度(2011年1月1日)至2025年第三季度(2025年9月30日)以纳武利尤单抗和伊匹木单抗作为首要怀疑(primary suspect, PS)或次要怀疑(secondary suspect, SS)的不良反应报告，剔除重复及无关报告后，依据《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)27.1版，将不良事件标准化编码至首选术语(preferred term, PT)层级，并归类至相应的系统器官分类(system organ class, SOC)。

2 方法

本研究使用加法乘法模型对合并用药不良反应信号进行分析。加法乘法模型基于比例报告相对风险比法的原理进行改进，适用于联合用药潜在不良相互作用的信号检测[9]。

在加法模型中，通过计算交互作用项来评估AE风险大小，其定义为药物A与药物B联合使用的超额风险(risk difference, RD_{AB})与药物A与药物B单独使用的超额风险之和(RD_A+RD_B)的差值(见公式1)，其计算结果用AM(additive model)表示。该模型假定药物风险与背景风险呈累加关系，AM>0时，可判定该信号为可疑阳性信号，AM值越大，则信号越强。使用线性概率模型检验信号的显著性(见公式2)，当$P<0.05$时，判断为显著阳性信号。

在乘法模型中，我们使用交互作用比来评估AE的风险，其计算公式为药物A与药物B联合使用的相对风险(relative risk, RR_{AB})与药物A与药物B单独使用的相对风险之积($RR_A\times RR_B$)的比值(见公式3)，其计算结果用MM(multiplicative model)表示。该模型则假定药物风险与背景风险为倍增关系，MM>1，可判定该信号为可疑阳性信号，MM值越高则信号越强。使用对数线性回归模型检验信号的显著性，当$P<0.05$时，判断为显著阳性信号(见公式4)[10-11]。使用加法模型中可能存在假阳性信号[12]，当两种药物都与不良反应有关时，乘法尺度上的正交互作用就意味着加法尺度上的正交互作用。因此，在本研究中，重点关注乘法模型产生的相对风险信号。

$$AM = RD_{AB} - (RD_A + RD_B) \quad (公式1)$$

$$riskofevent = \alpha + \beta_1 Drug_1 + \beta_2 Drug_2 + \beta_3 Drug_1 \times Drug_2 \quad (公式2)$$

$$MM = \frac{RR_{AB}}{RR_A \times RR_B} \quad (公式3)$$

$$\log(\text{riskofevent}) = \alpha + \beta_1 \text{Drug}_1 + \beta_2 \text{Drug}_2 + \beta_3 \text{Drug}_1 \times \text{Drug}_2 \quad \text{（公式4）}$$

本研究使用加法和乘法模型，对纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的不良反应在SOC和PT层级的风险信号进行分析，并对患者年龄进行了亚组分析，根据世界卫生组织对老年人的定义[13]，以65岁为分界线，比较未满65岁患者与65岁以上患者联合使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗的不良反应，指出老年患者联合使用该两种药物时需格外注意的不良反应类型。数据使用Microsoft Excel 2021和R 4.4.0进行处理和统计分析。

3　结果

3.1　患者临床和人口学特征

该研究从FAERS数据库中收集自2011年1月1日至2025年9月30日总计46 027 620份AEs报告，其中包括12 964份纳武单抗与伊匹木单抗联合使用的不良反应报告。报告涉及的患者以男性为主（56.5%），大多数患者的体质量为50～100 kg（18.6%），≥65岁的患者占比较大（40.7%）。在报告结局中，死亡（28.9%）和住院治疗（26.9%）的占比较高。在适应证方面，两种药物联合治疗常用于恶性黑色素瘤、肾细胞癌和NSCLC等恶性肿瘤。见表1。

3.2　主要累及系统器官分类AEs信号的分析

纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用的AEs共累及27个SOC，AEs的SOC分布见图1。常见的不良反应主要分布于全身性疾病及给药部位各种反应（n= 4 971）、胃肠系统疾病（n=3 148）、内分泌系统疾病（n=2 913）。同时使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗的AEs信号检测呈阳性的SOC见表2，使用加法模型和乘法模型共检测到12个SOC层级阳性信号，均同时符合加法模型和乘法模型的阳性信号标准。在加法模型中，信号较强的AEs包括精神病类、各种神经系统类疾病、眼器官疾病。在乘法模型中，信号较强的AEs包括精神病类、耳及迷路类疾病、免疫系统疾病。这些结果确定了纳武单抗与伊匹木单抗联合使用引起风险较高的AEs，为临床用药提供重点关注方向。

3.3　首选术语层级AEs信号的分析

在加法模型中，确定了442例PT层级的可疑交互作用信号，在乘法模型中确定了364例可疑交互作用信号，其中，在两种模型中均检测为阳性信号的有149例，均为显著阳性信号（P<0.05）。与联合用药相关的最常见的AEs包括继发性性腺功能减退症（n=1 024）、凝血障碍（n=772）、甲状腺毒危象（n=293）。排除与药物正常使用无关的信号（社会环境、各种手术及医疗操作、使用了额外剂量、用药剂量不足等）后，排名前20的AEs信号见表3。信号强度较强的AEs包括白细胞计数降低、细胞因子释放综合征、COVID-19等。

表1　纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相关不良事件患者的人口学特征

Tab. 1 Demographic characteristics of patients with adverse events related to nivolumab plus ipilimumab combination therapy

项目	报告案例数/例（%）
报告总数	12 964
性别/例（%）	
女性	3 634（28.0）
男性	7 331（56.5）
丢失	1 999（15.4）
体质量/例（%）	
＜50 kg	409（3.2）
＞100 kg	209（1.6）
50～100 kg	2 406（18.6）
丢失	9 940（76.7）
年龄/例（%）	
＜18岁	18（0.1）
18～＜65岁	3 945（30.4）
≥65岁	5 283（40.7）
丢失	3 716（28.7）
报告人/例（%）	
消费者	2 295（17.7）
医疗保健专业人员	1 489（11.5）
医师	7 460（57.5）
药师	959（7.4）
其他健康专家	719（5.5）
律师	8（0.1）
结局/例（%）	
死亡	3 744（28.9）
住院治疗	3 488（26.9）
危及生命	661（5.1%）
残疾	58（0.4%）
其他	3 603（27.8）
丢失	1 405（10.8）
先天性异常	3（0.01）
需要干预以防止永久性损伤/损害	2（0.01）
适应证（前5）/例（%）	
恶性黑色素瘤	2 632（20.3）
转移性肾细胞癌	1 293（10.0）
肾细胞癌	1 161（9.0）
非小细胞肺癌	1 102（8.5）
转移性恶性黑色素瘤	1 051（8.0）

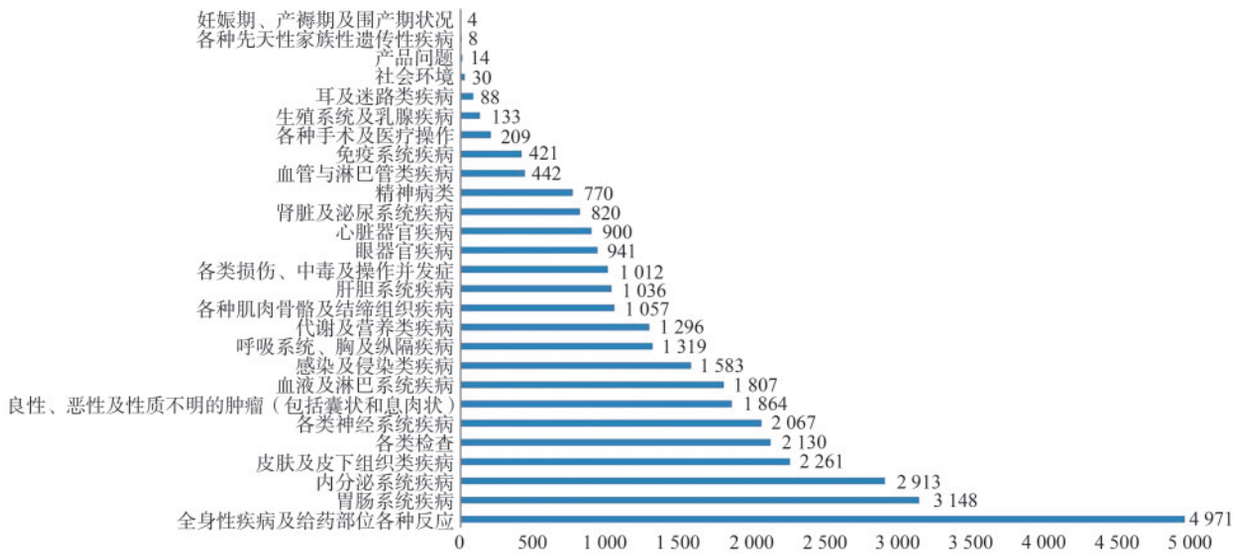


图1 纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用不良事件信号的SOC分布

Fig. 1 SOC distribution of AEs signals for the combination of nivolumab and ipilimumab

表2 纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合使用SOC层面AEs信号

Tab. 2 Signal for AEs at the SOC with the combination of nivolumab and ipilimumab

SOC	例数	AM	MM
精神病类	770	0.024 1	3.636 1
耳及迷路类疾病	88	0.001 7	1.865 2
免疫系统疾病	421	0.005 3	1.767 4
各种先天性家族性遗传性疾病	8	0.000 1	1.583 1
生殖系统及乳腺疾病	133	0.001 1	1.540 9
心脏器官疾病	900	0.003 6	1.416 8
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1 057	0.005 2	1.207 2
眼器官疾病	941	0.007 3	1.206 7
各类神经系统疾病	2 067	0.010 1	1.184 1
血管与淋巴管类疾病	442	0.001 4	1.107 5
肾脏及泌尿系统疾病	820	0.001 2	1.086 4

3.4 年龄亚组的分析

由表1人口学特征信息可知，≥65岁患者的AEs占比最大，为总报告数的40.7%，提醒我们需重点关注老年患者联合用药的AEs。基于此，以65岁为界限，对年龄进行了亚组分析。

在<65岁的患者中，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的AEs报告共有3 963例，同时符合加法模型和乘法模型标准的可疑交互作用信号为126例，其中包括126例显著阳性信号（$P<0.05$）。≥65岁患者的AEs报告共5 283例，在两种模型中均为阳性信号的有156例。老年患者在两种模型中均为可疑信号的风险相对风险排名前20的AEs信号见表4，其中，单侧盲、COVID-19和血压降低在≥65岁患者中的信号强度较强。<65岁患者的不良反应发生情况见表5，心率不规则、药物相互作用、应激是信号强度较高的不良反应。值得注意的是，单侧盲、COVID-19、白细胞计数降低、肾功能损害等不良反应仅在老年患者中出现。在老年患者的治疗过程中，应对这些AEs进行重点监测，以保证老年患者的用药安全。

表3 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相对风险信号强度排名前20的AEs

Tab. 3 Top 20 AEs signals for combination of nivolumab and ipilimumab

PT	例数	AM	MM
白细胞计数降低	45	0.001 8	23.452 6
细胞因子释放综合征	232	0.006 0	20.413 3
COVID-19	67	0.003 2	15.021 2
痤疮	6	0.001 3	13.010 2
纤维肌痛	3	0.000 4	12.350 7
发热性中性粒细胞减少症	84	0.000 8	12.090 6
感受异常	15	0.003 5	11.351 6
注意障碍	8	0.000 8	11.254 8
单侧盲	6	0.000 1	10.872 8
血小板计数升高	6	0.000 3	10.337 3
红细胞压积降低	6	0.000 3	10.199 0
性欲降低	3	0.000 2	9.842 0
精神障碍	5	0.000 6	9.610 5
睡眠过度	16	0.000 6	9.198 9
认知障碍	14	0.000 6	8.566 5
焦虑	49	0.004 3	8.298 3
活动度降低	12	0.001 1	8.241 1
心律失常	23	0.000 6	8.186 1
意识水平下降	38	0.001 1	8.056 1
异常行为	3	0.000 5	7.706 8

表4　65岁以上患者中相对风险信号强度排名前20的AEs

Tab. 4 Top 20 AEs signals in patients over 65 years old

PT	例数	AM	MM
单侧盲	4	0.000 2	12.182 0
COVID-19	33	0.003 3	11.734 3
血压降低	31	0.002 4	11.161 6
白细胞计数降低	26	0.002 4	9.428 1
体质量增加	14	0.002 2	9.216 0
心悸	7	0.001 4	6.835 0
肾功能损害	58	0.003 4	6.691 1
凝血障碍	4	0.000 3	6.495 4
意识水平下降	20	0.001 2	6.113 4
尿频	9	0.000 8	5.638 8
失眠	18	0.003 0	5.540 6
睡眠障碍	10	0.000 9	5.386 0
眼痛	8	0.000 8	5.021 3
感受异常	6	0.002 8	4.774 7
听觉减退	5	0.001 1	4.432 1
头晕	46	0.006 7	3.951 5
咳嗽	42	0.003 0	3.772 1
肌肉骨骼僵硬	6	0.000 9	3.762 3
躁动	5	0.000 4	3.651 5
横纹肌溶解	27	0.001 0	3.636 4

表5　65岁以下患者中相对风险信号强度排名前20的AEs

Tab. 5 Top 20 AE signals in patients under 65 years old

PT	例数	AM	MM
肌肉骨骼僵硬	12	0.002 1	18.315 2
活动度降低	6	0.001 2	10.854 7
耳鸣	8	0.001 0	10.273 6
焦虑	25	0.005 2	8.878 5
挫伤	10	0.001 5	8.236 2
皮肤剥脱	12	0.001 7	7.542 5
眼痛	9	0.000 7	6.465 1
湿疹	12	0.001 1	6.004 5
记忆受损	14	0.002 0	5.788 4
排尿困难	12	0.000 9	5.559 8
偏头痛	4	0.001 6	5.527 3
血压降低	12	0.001 0	5.407 9
红细胞计数下降	6	0.000 5	5.331 2
心悸	5	0.001 7	5.266 2
红细胞压积降低	5	0.000 3	4.844 8
眩晕	10	0.000 9	4.584 8
脾大	7	0.000 4	4.372 2
细胞因子释放综合征	79	0.005 0	4.237 7
横纹肌溶解	18	0.001 0	4.209 9
失明	7	0.000 5	4.178 0

4　讨论

在当前的临床治疗中，多种药物联合使用已成为癌症治疗的常用手段。然而，不合理的药物组合可能削弱疗效、加剧毒性及不良反应，乃至危及患者的生命安全。鉴于此，监测由药物相互作用所引发的AEs具有重要临床意义。

抗CTLA-4与抗PD-1联合治疗可同时阻断CTLA-4和PD-1两条免疫检查点通路，引起T细胞激活并增殖，释放大量炎症因子，导致免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）的发生。irAEs可累及全身多个器官系统，在本研究中，相对风险较高的SOC层级AEs包括精神病类（MM=3.636 1）、耳及迷路类疾病（MM=1.865 2）以及免疫系统疾病（MM=1.767 4）。

免疫系统疾病最直接地反映了T细胞过度免疫激活导致的免疫失衡，信号强度较高的irAEs包括细胞因子释放综合征（MM=20.413 3）、白细胞计数降低（MM =23.452 6）、发热性中性粒细胞减少症（MM=12.090 6）等。细胞因子释放综合征是一种系统性炎症反应，ICIs阻断通路后，激活T细胞，巨噬细胞等免疫细胞，促使IL-6、TNF-α、IL-2等促炎细胞因子释放，进而引发或加重其他器官的irAEs[14]。白细胞计数降低常伴随中性粒细胞减少症，其作用机制为促炎细胞因子抑制造血干细胞的增殖和分化，导致骨髓再生障碍和全血细胞减少。中性粒细胞减少症的发生率较低，但致死率较高。在一项药物警戒研究中，该不良事件超过60%为4级事件，同时超过60%表现为发热性中性粒细胞减少症[15]。因此，在临床联合治疗期间，应注意监测全血细胞计数，并根据患者具体情况及时给予粒细胞集落刺激因子等支持治疗，以促进中性粒细胞生成和恢复。

与单独用药相比，抗CTLA-4治疗联合抗PD-1治疗出现精神病类irAEs的比例较高[16]。精神病类疾病主要包括精神障碍（MM=9.610 5）、焦虑（MM=8.298 3）、异常行为（MM=7.706 8）。焦虑、抑郁的发生与多种因素相关，如中枢神经系统疾病、对严重疾病的恐惧和对化疗的忧虑等[17]。从生理机制来看，有研究表明，ICIs相关的irAEs与NOTCH信号通路有关，可能通过激活NOTCH信号通路导致免疫系统活化，从而引发自身免疫疾病和炎症[18]。除精神类疾病外，纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合使用易导致中枢及外周神经系统免疫介导损伤，T细胞和炎症因子穿过血脑屏障，引发神经炎症和小胶质细胞过度激活，从而导致神经递质紊乱，发生免疫

相关神经不良反应，如感受异常（MM=11.351 6）、注意障碍（MM=11.254 8）、睡眠过度（MM=9.198 9）等。

耳及迷路类相关的irAEs（n=87）虽相对罕见，但联合用药的信号较强，目前对于纳武利尤单抗和伊匹木单抗引发耳毒性的机制尚不明确。与纳武利尤单抗或伊匹木单抗相关的听力损伤常出现于黑色素瘤患者中[19-20]，有研究发现，黑色素细胞存在于内耳的耳蜗和前庭器官[21]，其作用机制可能类似于其他针对黑色素抗原的自身免疫疾病，通过靶向富含黑色素细胞的组织，从而导致耳毒性[22]。与此发病机制相似的还有眼部的irAEs，如单侧盲（MM=10.872 8）、眼痛（MM =6.465 1）等。值得注意的是，COVID-19的MM值也较高（MM=15.021 2），抗PD-1与抗CTLA-4联合治疗后，部分患者可能出现淋巴细胞减少或功能异常，这一改变可能与肿瘤免疫抑制共同作用，削弱黏膜屏障及中和抗体应答，从而增加发生COVID-19的风险。Guo M等[23]研究发现，在接受免疫检查点抑制剂治疗的肿瘤患者中，合并新型冠状病毒感染是发生严重irAEs的独立危险因素。除严重irAEs外，合并新型冠状病毒感染患者的肺部安全性亦值得关注。相关研究显示，尽管多数接受ICI治疗的癌症患者未出现COVID-19相关临床结局恶化，但联合ICI治疗可能增加免疫相关性肺炎的发生风险[24]。因此，ICI联合治疗在COVID-19感染患者中的临床安全性仍需进一步验证。

通过年龄亚组分析发现，不同年龄组患者的irAEs谱存在差异。横纹肌溶解、心悸、眼痛和血压降低为各年龄段共有的irAEs。在年轻患者中，皮肤剥脱（MM=7.542 5）、湿疹（MM=6.004 5）等皮肤相关irAEs的联合用药信号更强。有研究发现，接受抗PD-1和抗CTLA-4药物联合治疗的患者通常会因免疫激活增强而出现更严重且更频繁的皮肤不良事件。这些现象不仅源于全身免疫激活增强，还涉及特定的免疫致病机制[25]。目前年龄对于皮肤irAEs的影响机制尚不明确，可能是由于年轻患者的免疫系统更加活跃，从而更易诱发由免疫介导的皮肤反应。此外，老年患者发生精神类irAEs的联合用药信号更强，如失眠（MM=5.540 6）、睡眠障碍（MM=5.386 0）等，这可能与老年患者的身体机能有关。随着年龄的增加，患者的血脑屏障通透性增加，使炎症因子和T细胞更容易穿过血脑屏障，从而诱发精神irAEs[26]。此外，老年患者发生肾功能损伤和心悸的风险也高于年轻患者，可能是由于身体机能下降和药物诱导的自身免疫共同作用的结果。年龄亚组结果提醒，对于老年患者，临床用药时应加强肾功能和心率变化的监测，及时进行剂量干预和用药方案的调整。而对于年轻患者，建议其在免疫治疗开始前，接受皮肤科评估，对于有自身免疫疾病史或既往有皮肤病的患者，应向其说明潜在的皮肤学不良信号及其预警信号，提醒患者给予重视。

该研究采用FAERS数据库中的数据进行分析，可有效弥补临床试验样本量少、观察时间短等缺陷，获得真实世界中的结果，但仍然存在着一定的局限性。首先，FAERS数据库缺少因果关系的评估，无法确定报告的不良反应与药物是否真正相关，这在一定程度上会导致对药品安全信号的误判。其次，加法模型和乘法模型对案例数较小的报告敏感性不足，可能低估高致死率的AE（如心肌炎）。

该研究结果表明，与单独使用纳武利尤单抗或伊匹木单抗相比，联合使用增加了精神病类、耳及迷路类疾病、免疫系统疾病等irAEs的发生风险。此外，对于老年患者，发生精神病类、肾功能损伤和心悸的风险显著增加，而年轻患者发生皮肤相关irAEs的风险较高。因此，若要更加安全地使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗，在用药过程中，临床医生应关注药物相互作用的影响，尤其是免疫相关不良反应的发生。其次，对于老年人群，应定期监测患者的身体情况，及时进行药物调整，制定合适的治疗方案。

参考文献：

[1] Collaborators G 2 C. The global, regional, and national burden of cancer, 1990—2023, with forecasts to 2050: A systematic analysis for the global burden of disease study 2023[J]. Lancet, 2025, 406(10512): 1565-1586.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] Cao W, Qin K, Li F, et al. Comparative study of cancer profiles between 2020 and 2022 using global cancer statistics (GLOBOCAN)[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(2): 128-134.

[4] Forde P M, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(21): 1973-1985.

[5] Wolchok J D, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1345-1356.

[6] Skoulidis F, Borghaei H, Garon E B, et al. Rationale and design for a phase Ⅲb trial of first-line tremelimumab plus durvalumab versus pembrolizumab, in combination with chemotherapy, in patients with non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer and mutations or co-mutations in *STK11*, *KEAP1*, or *KRAS*: The *TRITON* study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17: 17588359251386611.

[7] Larkin J, del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage Ⅲ/Ⅳ melanoma: 5-year efficacy and biomarker results from CheckMate 238[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(17): 3352-3361.

[8] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Review of statistical methodologies for detecting drug-drug interactions using spontaneous reporting systems[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1319.

[9] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Comparison of signal detection algorithms based on frequency statistical model for drug-drug interaction using spontaneous reporting systems[J]. Pharm Res, 2020, 37(5): 86.

[10] Thakrar B T, Grundschober S B, Doessegger L. Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(4): 489-495.

[11] Ren X, Li L, Chen Y, et al. Adverse reactions of immune checkpoint inhibitors combined with Proton pump inhibitors: A pharmacovigilance analysis of drug-drug interactions[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1193.

[12] Diaz-Gallo L M, Brynedal B, Westerlind H, et al. Understanding interactions between risk factors, and assessing the utility of the additive and multiplicative models through simulations[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0250282.

[13] World Health Organization. Ageing and health.[Z]. 2024 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health

[14] Han X, Xu J, Cui M, et al. Haematological toxicities with immune checkpoint inhibitors in digestive system tumors: A systematic review and network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1): 157.

[15] Delanoy N, Michot J M, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: A descriptive observational study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e48-e57.

[16] Smith K, Golder S, Sarker A, et al. Methods to compare adverse events in twitter to FAERS, drug information databases, and systematic reviews: Proof of concept with adalimumab[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1397-1410.

[17] Pitman A, Suleman S, Hyde N, et al. Depression and anxiety in patients with cancer[J]. BMJ, 2018, 361: k1415.

[18] Zhou C, Peng S, Lin A, et al. Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. EClinical Medicine, 2023, 59: 101967.

[19] Lemasson J, Cuzzubbo S, Doucet L, et al. Cochleovestibular toxicity induced by immune checkpoint inhibition: A case series[J]. Eur J Cancer, 2019, 117: 116-118.

[20] Choi J S, Chen M, McQuade J L, et al. Recurrent audiovestibular dysfunction and associated neurological immune-related adverse events in a melanoma patient treated with nivolumab and ipilimumab[J]. Head Neck, 2020, 42(11): E35-E42.

[21] van Beelen E S A, van der Valk W H, de Groot J C M J, et al. Migration and fate of vestibular melanocytes during the development of the human inner ear[J]. Dev Neurobiol, 2020, 80(11/12): 411-432.

[22] Lavezzo M M, Sakata V M, Morita C, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 29.

[23] Guo M, Liu J, Miao R, et al. A single center retrospective study of the impact of COVID-19 infection on immune-related adverse events in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. J Immunother, 2022, 45(9): 389-395.

[24] Pan Y, Tan J, Li J, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer patients with COVID-19[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1): 20220641.

[25] Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors[J]. Am J Clin Dermatol, 2018, 19(3): 345-361.

[26] Knox E G, Aburto M R, Clarke G, et al. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(6): 2659-2673.