

## 基于 FARES 数据库的奥贝胆酸不良反应真实世界研究

李江硕, 尹航, 张美娟, 侯梦雨, 吴竞轩, 董瑞华\*

首都医科大学附属北京友谊医院 研究型病房, 北京 100050

**摘要:** **目的** 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FARES) 数据库中收录的不良事件数据, 分析研究奥贝胆酸相关不良事件的风险信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 2016 年 5 月 27 日—2023 年 6 月 30 日美国 FARES 数据库中奥贝胆酸相关的不良事件报告, 提取报告数排名前 50 位不良事件报告, 采用报告比值法 (ROR) 挖掘奥贝胆酸不良反应风险信号。**结果** 共收集奥贝胆酸相关不良事件报告数 5 800 例, 不良事件报告数前 5 位依次为瘙痒、乏力、恶心、关节痛、死亡。对报告数排名前 50 位不良事件进行药物不良反应风险信号分析, 检测出 36 个不良反应风险信号, 主要累及胃肠道系统 (6 个)、皮肤及皮下组织 (5 个)、生化检查 (5 个)、神经系统 (4 个)、肝胆系统 (4 个); 发现了 13 个说明书中未记载的阳性信号, 强度排名前 5 位的依次是药物漏用、腹胀、皮肤干燥、记忆损伤和失眠。**结论** 根据奥贝胆酸不良事件的真实世界数据系统、全面地分析了其潜在的不良反应风险, 提示临床予以关注及进一步进行安全性评价, 为有效开展药学监护和临床合理用药提供参考依据。

**关键词:** 奥贝胆酸; 原发性胆汁性胆管炎; 美国 FDA 不良事件报告系统; 不良反应; 腹胀; 药物漏服; 失眠; 记忆损伤

**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2061-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.041

## Adverse reactions of obeticholic acid based on FARES database in real world

LI Jiang-shuo, YIN Hang, ZHANG Mei-juan, HOU Meng-yu, WU Jing-xuan, DONG Rui-hua

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

**Abstract: Objective** To explore the adverse event of obeticholic acid based on FARES database, and provide guidance for clinical practice. **Methods** The obeticholic acid-related adverse event reports were collected in the FARES database from May 27, 2016 to June 30, 2023. The top 50 adverse event reports were extracted. Reporting odds ratio (ROR) was utilized for signal detection of adverse drug reaction. **Results** A total of 5 800 adverse event reports with obeticholic acid as a primary suspicious drug were retrieved from the FARES database. The top 5 adverse events were pruritus, fatigue, nausea, arthralgia, and death. The top 50 reported adverse events were analyzed for adverse reaction risk signals, and 36 adverse reaction risk signals were detected, mainly involving gastrointestinal system (6), skin and subcutaneous tissue (5), biochemical examination (5), nervous system (4), hepatobiliary system (4), etc. Thirteen adverse events uncovered by the label were screened out, and the top 5 new adverse event risk signals were missed medication, abdominal distension, dry skin, memory impairment, and insomnia. **Conclusions** According to the real world data of adverse events of obeticholic acid, the potential risk of adverse reactions was analyzed comprehensively, which suggested clinical attention and further safety evaluation, and provided a reference for effective pharmaceutical care and clinical rational drug use.

**Key words:** obeticholic acid; primary biliary cholangitis; FARES; adverse reaction; abdominal distension; missed medication; insomnia; memory impairment

原发性胆汁性胆管炎是一种以肝内小胆管损伤和胆汁淤积为特点的自身免疫性肝病, 其病变由自身免疫异常引起。该疾病临床进展缓慢, 早期症状隐匿, 晚期可能进展为肝硬化或肝衰竭<sup>[1]</sup>。原发

性胆汁性胆管炎的一线治疗药物为熊去氧胆酸<sup>[2]</sup>, 而部分患者出现的应答不佳和治疗不耐受对传统治疗方案提出了挑战。奥贝胆酸是人工合成的鹅脱氧胆酸的衍生物, 为法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂,

收稿日期: 2023-03-31

基金项目: 北京市研究型病房建设示范单位项目 (BCRW202010)

作者简介: 李江硕, 女, 药师。E-mail: jiangshuo\_li\_rw@163.com

\*通信作者: 董瑞华, 男, 研究员。E-mail: ruihua\_dong\_rw@163.com

可通过活化 FXR 间接抑制细胞色素酶 7A1 (CYP7A1) 的表达, 抑制胆汁酸合成<sup>[3]</sup>。该药于 2016 年 5 月 27 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 有条件加速批准用于治疗原发性胆汁性胆管炎。III 期临床试验证实了奥贝胆酸能够显著改善对熊去氧胆酸治疗应答不佳或不耐受的原发性胆汁性胆管炎患者的生化指标, 延缓疾病进展, 提高生存率<sup>[4]</sup>。此外, 奥贝胆酸是全球第 1 个进入 III 期临床的代谢相关脂肪性肝病药物, 且中期分析结果初步证实了奥贝胆酸的有效性<sup>[5]</sup>, 目前该药物正在进行代谢相关脂肪性肝病适应症的上市申请, 未来临床应用空间广阔<sup>[6]</sup>。

基于真实世界数据开展药物不良反应分析为近年来的研究热点。尽管奥贝胆酸在美国上市时间已经较长, 但其在国内仍处于临床试验阶段, 且已有多家企业备案了奥贝胆酸生物等效性试验。因此, 了解奥贝胆酸的不良反应发生风险对指导未来国内的临床用药具有重要的参考意义。本研究拟利用美国 FDA 不良事件报告系统 (FARES)<sup>[7-8]</sup> 对奥贝胆酸不良反应信号进行挖掘研究, 为其临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与筛选

本研究原始数据来自于 FARES 数据库, 包括患者基本信息、药物使用信息、不良事件信息、患者预后情况、报告来源等。利用 OpenFDA 平台<sup>[8]</sup>, 以“obeticholic acid or ocaliva”为检索词, 限制时间段为 2016 年 5 月 27 日 (美国 FDA 批准奥贝胆酸上市时间)—2023 年 6 月 30 日, 筛选 FARES 数据库中首要怀疑药物为奥贝胆酸相关的不良事件报告。由于药物本身可能导致与其适应证一致或难以分辨的不良事件, 本研究并没有对适应证相关的不良事件进行剔除。

### 1.2 数据挖掘与分析

本研究采用报告比值法 (ROR) 对奥贝胆酸不良反应信号进行挖掘。ROR 法是药品风险信号挖掘常用方法, 主要用于对自发呈报系统进行定量分析, 其算法基于比例失衡四格表, 见表 1。其计算公式为  $ROR = (a/c) / (b/d)$ , ROR 的 95% 置信区间 (95% CI) =  $e^{\ln(ROR) \pm 1.96}$ 。当 ROR 95% CI 下限 > 1, 且目标药物的目标不良事件报告数 ≥ 3 时, 表明目标药物和目标不良事件之间的相关性具有统计学意义, 视为阳性信号。通常 ROR 的值越大, 表示

表 1 比例失衡分析法四格表

Table 1 Fourfold table of disproportionality methods

药物	目标不良事件 报告数	其他不良事件 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

药物与不良事件之间的相关性越强。

### 1.3 数据处理

美国 FARES 数据库根据国际医学用语词典 (Med-DRA) 中的首选术语 (PT) 规范不良事件名称。基于此, 本研究使用 Med-DRA 对奥贝胆酸相关的不良事件 PT 对应的首选系统器官分类 (SOC) 进行归纳和整理。采用 SPSS 25.0 进行统计学分析, 分类变量采用频数 (百分比) 描述。

## 2 结果

### 2.1 奥贝胆酸相关不良事件报告基本情况

2016 年 5 月 27 日—2023 年 6 月 30 日, FARES 数据库总不良事件报告 9 663 150 份, 其中筛选出以奥贝胆酸为首要怀疑药物的不良事件报告 5 800 份。在不良事件报告的年度分布中, 2016 年仅 199 例, 然后快速增加, 2018 年达到高峰, 随后逐年下降, 具体报告数量的变化趋势如图 1。

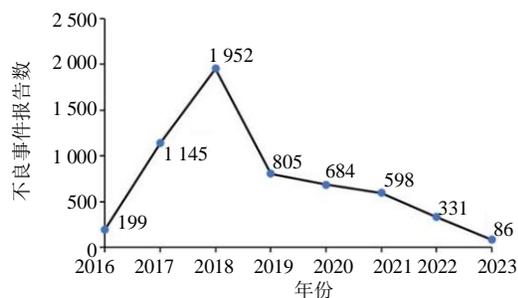


图 1 奥贝胆酸相关不良反应事件报告数年份趋势图

Fig. 1 Trend of annual adverse event reports of obeticholic acid

在奥贝胆酸不良事件报告中, 中年 (13.42%) 及老年 (17.27%) 患者居多; 在有性别记载的不良事件报告中, 女性患者数量约为男性患者数量 8.42 倍 (51.52% vs 6.07%); 报告主要来源为北美洲 (92.55%), 美国报告 5 079 例 (87.57%); 适应证主要为原发性胆汁性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、代谢相关脂肪性肝病, 见表 2。

### 2.2 奥贝胆酸药物不良反应风险信号挖掘

对奥贝胆酸不良事件按照报告例数降序排列,

表 2 奥贝胆酸相关不良事件的基本特征

Table 2 Basic characteristic of adverse event reported on obeticholic acid

项目	特征	报告数 (占比/%)
年龄/岁	<18	9 (0.16)
	18~44	165 (2.84)
	45~59	766 (13.42)
	60~74	986 (17.27)
	75~84	216 (3.78)
	≥85	17 (0.30)
性别	不详	3 641 (63.78)
	男	352 (6.07)
	女	2 988 (51.52)
地区	不详	2 460 (42.41)
	北美洲	5 368 (92.55)
	欧洲	248 (4.28)
	大洋洲	12 (0.21)
	亚洲	2 (0.03)
	不详	170 (2.93)
适应证	原发性胆道胆管炎	3 953 (68.15)
	胆汁性肝硬化	1 234 (21.28)
	代谢相关脂肪性肝病	57 (0.98)
	其他或不详	556 (9.59)

筛选排名前 10 位的不良事件, 见表 3。本研究分析结果显示, 不良事件报告数前 10 位的不良事件首选术语分别为瘙痒、乏力、恶心、关节痛、死亡、皮疹、便秘、药物无效、头晕和住院治疗, 涉及的系统器官分类包括皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、神经系统疾病等。不良事件报告数前 10 位的报告数目总计 4 794 个, 占不良事件报告总数的 82.66%。

对报告数目排名前 50 位的不良事件进行药物不良反应风险信号分析, 检测出 36 个不良反应风险信号, 其中 13 个为说明书中未收录的不良反应, 将不良反应风险信号强度按降序排列, 见表 4。不良反应风险主要涉及 11 个系统器官分类, 主要累及胃肠系统 (6 个)、皮肤及皮下组织 (5 个)、生化检查 (5 个)、神经系统 (4 个)、肝胆系统 (4 个) 等。新发现 13 个说明书中未记载的阳性信号, 新信号中强度排名前 5 位的依次是药物漏用、腹胀、皮肤干燥、记忆损伤和失眠。

表 3 报告数居前 10 位的奥贝胆酸相关不良事件 PT

Table 3 PT of top 10 adverse events related to obeticholic acid

不良事件 PT	报告数	占比/%	SOC
瘙痒	2 122	36.59	皮肤及皮下组织类疾病
乏力	744	12.83	全身性疾病及给药部位各种反应
恶心	301	5.19	胃肠系统疾病
关节痛	253	4.36	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病
死亡	251	4.33	全身性疾病及给药部位各种反应
皮疹	241	4.16	皮肤及皮下组织类疾病
便秘	230	3.97	胃肠系统疾病
药物无效	226	3.90	全身性疾病及给药部位各种反应
住院治疗	214	3.69	各种手术及医疗操作
头晕	212	3.66	神经系统疾病

表 4 报告数前 50 位的奥贝胆酸相关不良反应风险信号强度分析筛选结果

Table 4 Screening results of signal intensity analysis for top 50 reported adverse reactions related to obeticholic acid

不良事件 PT	SOC	报告数	ROR (95%CI)
血液碱性磷酸酶异常*	各类检查	69	358.09 (278.42, 460.56)
瘙痒*	皮肤及皮下组织类疾病	2 122	35.11 (33.38, 37.04)
血碱性磷酸酶升高*	各类检查	193	26.55 (22.99, 30.67)
肝硬化*	肝胆系统疾病	100	20.41 (16.74, 24.89)
血胆红素增加*	各类检查	109	13.87 (11.47, 16.78)
泛发性瘙痒*	皮肤及皮下组织类疾病	100	13.28 (10.90, 16.19)
治疗终止*	各种手术及医疗操作	142	10.71 (9.06, 12.65)
腹水*	肝胆系统疾病	71	8.50 (6.72, 10.74)
肝衰竭*	肝胆系统疾病	71	8.10 (6.41, 10.24)
黄疸*	肝胆系统疾病	63	7.76 (6.05, 9.95)
实验室检查异常*	各类检查	63	7.72 (6.02, 9.90)
住院治疗*	各种手术及医疗操作	214	5.84 (5.09, 6.69)

续表 4

不良事件 PT	SOC	报告数	ROR (95%CI)
药物漏用	各类损伤、中毒及操作并发症	109	4.70 (3.89, 5.68)
腹胀	胃肠道系统疾病	130	4.61 (3.87, 5.49)
便秘*	胃肠道系统疾病	230	4.12 (3.61, 4.70)
乏力*	全身性疾病及给药部位反应	744	3.84 (3.55, 4.14)
肝酶升高*	各类检查	56	3.09 (2.38, 4.03)
上腹疼痛*	胃肠道系统疾病	172	3.07 (2.64, 3.58)
皮肤干燥	皮肤及皮下组织类疾病	83	2.48 (1.99, 3.08)
外周肿胀*	全身性疾病及给药部位反应	95	2.34 (1.91, 2.87)
关节痛*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	253	2.32 (2.05, 2.63)
口咽痛*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	59	2.31 (1.79, 2.99)
腹部不适*	胃肠道系统疾病	102	2.24 (1.84, 2.73)
皮疹*	皮肤及皮下组织类疾病	241	2.11 (1.85, 2.40)
记忆损伤	神经系统疾病	76	1.94 (1.55, 2.44)
腹痛*	胃肠道系统疾病	119	1.83 (1.53, 2.19)
失眠	神经系统疾病	139	1.81 (1.53, 2.14)
嗜睡	神经系统疾病	93	1.63 (1.33, 2.01)
脱发	皮肤及皮下组织类疾病	90	1.58 (1.28, 1.95)
头晕*	神经系统疾病	212	1.51 (1.32, 1.73)
食欲下降	代谢及营养类疾病	88	1.40 (1.14, 1.73)
高血压	血管与淋巴管类疾病	72	1.38 (1.09, 1.74)
恶心	胃肠道系统疾病	301	1.37 (1.22, 1.54)
体重升高	代谢及营养类疾病	83	1.33 (1.07, 1.66)
身体不适	全身性疾病及给药部位反应	159	1.24 (1.06, 1.45)
肌痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	59	1.21 (1.02, 1.57)

\*表示说明书中收录的不良事件

\* Indicates an adverse event included in the specification

### 3 讨论

奥贝胆酸是人初级胆汁酸中鹅脱氧胆酸的衍生物,为 FXR 受体的激动剂,其在临床上主要用于治疗原发性胆汁性胆管炎,尤其适用于熊去氧胆酸不能耐受的原发性胆汁性胆管炎。持续关注不良事件有助于评估药品的安全性,对临床用药具有重要的指导意义。本研究利用 openFDA 项目平台调取 FARES 数据库,并对奥贝胆酸的不良事件进行系统分析。

由于奥贝胆酸于 2016 年 5 月 27 日在美国获批上市,2016 年仅报告 199 例不良事件,之后不良事件报告数量在 2017 年快速增加,并在 2018 年达到峰值,之后逐年下降,这可能与奥贝胆酸说明书的完善更新和医务人员对奥贝胆酸不良事件的认识增加并采取预防措施有关。在奥贝胆酸获批上市的 13 个月内, FDA 通过不良反应报告系统收到该药相关的死亡报告和严重肝损伤报告分别为 19 例和 13 例,并随后对奥贝胆酸发出黑框警告,强调了在中度和重度肝损害的患者中,奥贝胆酸会有肝失代偿及肝衰竭的风险,并要求医护人员应经常监测患者的疾病进展,并将中度或重度肝功能不全患者的

给药频率降低至每周 1 次或每周 2 次。

对不良事件报告的人群分析显示,在有性别记录的不良事件中,女性不良事件发生例数显著高于男性(51.52% vs 6.07%),这与原发性胆汁性胆管炎的流行病学统计数据相一致,即女性原发性胆汁性胆管炎发病率显著高于男性,男女发病率比例约为 1:9<sup>[9]</sup>。此外,不良事件报告主要来自中老年患者,而中老年患者往往合并其他慢性疾病,因此,奥贝胆酸的安全性问题更值得关注。

不良事件报告来源的适应证分析显示,最主要的适应证是原发性胆汁性胆管炎和原发性胆汁性肝硬化,与 FDA 批准的适应症一致。此外,部分不良事件来源的适应证为代谢相关脂肪性肝病,临床中的超适应证用药可能参考了奥贝胆酸此前在代谢相关脂肪性肝病中开展的临床研究结果<sup>[5]</sup>。

报告来源地分析显示,不良事件报告主要来自北美洲,上报数量最多的国家是美国,这可能与 FARES 数据库的开发、药品原研国及各国上市时间有关。目前,奥贝胆酸在我国仍处于临床试验阶段,其对我国患者的疗效和安全性仍有待研究。

本研究综合分析了奥贝胆酸不良事件的报告

例数及不良反应风险信号强度。奥贝胆酸的药品说明书中收录了其最常见的不良反应为瘙痒、乏力、腹痛不适、皮疹、口咽痛、头晕、便秘、关节痛、甲状腺功能异常、湿疹。本研究分析不良事件报告数目前 10 位的不良事件首选术语中，瘙痒、乏力、便秘、关节痛、皮疹和头晕与说明书中报道相一致。除上述说明书提及的不良事件，本研究还挖掘出恶心、死亡、药物无效和住院治疗等报告例数较多的奥贝胆酸相关不良事件，提示其临床用药安全性风险较高。因此，在该药物的临床使用中，临床医生和药师应对患者的获益与风险进行充分评估。

瘙痒的不良反应报告数量位居第 1 位（2 122 例），在不良反应风险信号强度分析中位居第 3 位。瘙痒是原发性胆汁性胆管炎患者的常见症状，由胆汁淤积引起，使用奥贝胆酸治疗可能会导致部分患者瘙痒症状加重。在 1 项涉及 216 例患者的 12 个月双盲随机对照临床试验中，接受 10 mg，1 次/d 奥贝胆酸治疗的患者的瘙痒发生率高于滴定组，分别为 70% 和 56%<sup>[4]</sup>。严重瘙痒可能会干扰日常工作生活，引起睡眠障碍，通常需要医疗干预。说明书中提及对于新发或恶化的严重瘙痒患者应及时进行临床评估，酌情给予胆汁酸结合树脂或抗组胺药，减少奥贝胆酸剂量或中断给药。临床研究表明，奥贝胆酸治疗相关的瘙痒具有剂量相关性，通常是可控制的，专家对经奥贝胆酸治疗的原发性胆汁性胆管炎患者的瘙痒症状提出了全面的管理策略以及剂量调整方案<sup>[10]</sup>，通过对出现不同程度的瘙痒症状患者提供非药物或药物治疗，及时改善患者瘙痒症状，确保治疗的持续性并提高用药依从性，以避免疾病的进展和恶化。此外，皮疹和皮肤干燥也是信号强度较高的不良反应，临床上对于出现此类症状的患者应及时给予临床评估和治疗，以提高用药依从性。

本研究涉及的肝胆系统不良反应风险信号强度较高，包括肝硬化、肝衰竭、腹水、黄疸，此外，与肝功能相关的生化类检查不良事件的风险信号强度水平也较高，包括血液碱性磷酸酶异常和升高、血胆红素增加、实验室检查、肝酶升高等生化检查，表明奥贝胆酸存在肝损伤风险，提示临床高度关注。2 项为期 3 个月的安慰剂对照临床试验中报道了奥贝胆酸的肝脏相关不良反应，包括黄疸、腹水恶化和原发性胆道胆管炎发作<sup>[11]</sup>。因此，FDA 在黑框警告中强调了奥贝胆酸对中重度肝损伤患

者有肝失代偿及肝衰竭的风险，并将该药禁止用于伴有晚期肝硬化的原发性胆管炎患者<sup>[12]</sup>。临床上，在初始使用药物之前，应确定患者肝功能基线水平，对病情进展进行及时监测，评估患者是否有明显肝脏相关不良反应，如恶心、呕吐、腹泻、黄疸、巩膜黄疸、尿色深等，一旦发生严重的不良反应，应及时中断治疗并对患者的肝功能进行监测。

胃肠系统疾病方面，腹胀、便秘、上腹疼痛、腹部不适、腹痛、恶心 6 种不良反应显示出较强的风险信号，其中腹胀和恶心为说明书未记载的不良反应。在临床用药过程中，应对患者的病情及胃肠系统相关不良反应进行密切关注，尤其是在饮食调整、生活方式干预等方面应给予个体化建议，对于症状严重的患者酌情予以药物干预治疗。此外，本研究发现神经系统相关的不良反应风险信号共有 4 个，包括失眠、记忆损伤、嗜睡和头晕，除头晕外，其余均为说明书未记载的不良反应。奥贝胆酸对神经系统的不良影响可能与胆汁酸介导的脑肠轴调控有关<sup>[13]</sup>，提示临床关注，并进一步观察证实。

本研究尚存在一定的局限性：FARES 数据库来源为自发报告，可能存在报告偏倚或漏报等问题；FARES 数据库中患者的信息收录尚不全面，如患者是否合并基础病以及肝肾功能情况等，导致分析结果中忽略了这些因素对不良事件发生的影响；通过 ROR 筛选的阳性信号仅表示药物与不良事件之间的统计学关联性，实际的因果关系还有待进一步临床研究与评价。随着奥贝胆酸上市时间的延长，以及可能在新适应症中的获批应用，在下一步工作中，可以通过收集更多的真实世界安全性数据对奥贝胆酸相关不良事件进行更全面的评价。

本研究通过对 FARES 数据库中 5 800 例奥贝胆酸相关不良事进行挖掘分析，共检测出奥贝胆酸不良反应风险阳性信号 36 个，涉及 11 个系统器官，较全面地展示了奥贝胆酸在各系统器官的不良事件信号。此外，发现了 13 个说明书中未收录的不良反应风险阳性信号，对临床用药安全具有重要的参考意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lleo A, Wang G Q, Gershwin M E, et al. Primary biliary cholangitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10266): 1915-1926.
- [2] 尤红, 段维佳, 李淑香, 等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南 (2021) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,

- 38(1): 35-41.
- [3] Markham A, Keam S J. Obeticholic acid: First global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(12): 1221-1226.
- [4] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, *et al.* A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643.
- [5] Younossi Z M, Ratziu V, Loomba R, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2184-2196.
- [6] Chapman R W, Lynch K D. Obeticholic acid—A new therapy in PBC and NASH [J]. *Br Med Bull*, 2020, 133(1): 95-104.
- [7] 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.
- [8] Kass-Hout T A, Xu Z, Mohebbi M, *et al.* OpenFDA: an innovative platform providing access to a wealth of FDA's publicly available data [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(3): 596-600.
- [9] Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, *et al.* Clinical updates in primary biliary cholangitis: Trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(1): 49-60.
- [10] Pate J, Gutierrez J A, Frenette C T, *et al.* Practical strategies for pruritus management in the obeticholic acid-treated patient with PBC: Proceedings from the 2018 expert panel [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2019, 6(1): e000256.
- [11] Intercept Pharama. OCALIVA (Obeticholic acid) U. S. (2023-07-13) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/207999s0031bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207999s0031bl.pdf).
- [12] FDA Current. Summaries of safety labeling changes approved by FDA-boxed warnings highlights January-March 2018 [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 75(11): 738.
- [13] Jiang Z, Zhuo L, He Y, *et al.* The gut microbiota-bile acid axis links the positive association between chronic insomnia and cardiometabolic diseases [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3002.

[责任编辑 高源]