

基于 FAERS 数据库的英克司兰不良事件信号挖掘与分析

潘伟萍¹, 颜少伟¹, 蔡文科¹, 曹宇², 王秋芸³, 许文叹^{1*}

1. 晋江市医院（上海市第六人民医院福建医院） 药学部，福建 泉州 362200

2. 杭州市西溪医院 制剂室，浙江 杭州 310023

3. 宁德师范学院 医学院，福建 宁德 352100

摘要：目的 对英克司兰不良事件风险信号进行挖掘和分析，为该药临床安全使用提供参考。方法 采用比例失衡法中的报告比值比（ROR）法和比例报告比值比（PRR）法对美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统数据库中 2020 年第 4 季度—2023 年第 4 季度上报的英克司兰上报的不良事件进行挖掘和分析。结果 共得到英克司兰首选语（PT）阳性信号 164 个，相关报告数 4 831 份，涉及 19 个 SOC 分类，主要集中在各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、呼吸系统、胸及纵隔疾病和胃肠系统疾病。硬斑病、硬结、国际标准化比率降低、膀胱不适、面部不适、肌痛既是新的不良事件信号，也是信号强度排前 20 位的不良事件信号。结论 英克司兰常见不良事件（注射部位反应、关节痛、支气管炎）的发生情况与其药品说明书基本一致，在临床应用中，要关注呼吸困难、硬斑病、硬结、肌痛、面部不适、腹泻等说明书中未提及的不良事件，并密切监测国际标准化比率等指标，及时做出干预。

关键词：英克司兰；不良事件；数据挖掘；呼吸困难；硬斑病；硬结；肌痛

中图分类号：R972 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-5515(2024)07-1884-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.036

Mining and analysis of risk signal mining of adverse events of inclisiran based on FAERS database

PAN Weiping¹, YAN Shaowei¹, CAI Wenke¹, CAO Yu², WANG Qiuyun³, XU Wentan¹

1. Department of Pharmacy, Jinjiang Municipal Hospital (Shanghai Sixth People's Hospital Fujian), Quanzhou 362200, China

2. Department of Pharmaceutical Preparation, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China

3. School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde 352100, China

Abstract: Objective To explore the risk signals of the adverse events of inclisiran to provide reference for the safe clinical use of this drug. **Methods** To mine and analyze inclisiran's reported adverse events in the FAERS database from the fourth quarter of 2020 through the fourth quarter of 2023 by ROR and PRR methods. **Results** A total of 164 positive PT signals were obtained, and 4 831 related reports were reported, involving 19 SOC categories, mainly focusing on various musculoskeletal and connective tissue diseases, systemic diseases and reactions at the administration site, respiratory, thoracic and mediastinal diseases and gastrointestinal diseases. Maculopathy, induration, decreased international standardized ratio, bladder discomfort, facial discomfort, and myalgia were the new adverse event signals and also the top 20 adverse event signals with signal intensity. **Conclusion** The occurrence of common adverse events (injection site reaction, arthralgia, bronchitis) of inclisiran is basically consistent with the instructions of the drug. In clinical application, attention should be paid to adverse events not mentioned in the instructions, such as dyspnea, hard spot, induration, myalgia, facial discomfort, diarrhea, etc., and indicators such as the international standardized ratio should be closely monitored to make timely intervention.

Key words: inclisiran; adverse events; data mining; difficulty breathing; hard spot; indurate; myodynia

收稿日期: 2024-04-02

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目 (A20230089)

作者简介: 潘伟萍, 女, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学、药物警戒。E-mail: panweiping@zju.edu.cn

*通信作者: 许文叹, 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学、药物警戒。E-mail: 1106745028@qq.com

动脉粥样硬化性心脏病是全球发病和死亡的主要原因^[1]。降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平是预防和治疗动脉粥样硬化性心脏病的关键策略。近年来,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 作为降低患者 LDL-C 水平的明星靶点而备受关注^[2]。小干扰 RNA (siRNA) 药是一类新型降脂药物。英克司兰是目前首个且唯一被批准上市的靶向 PCSK9 的 siRNA 药物,于 2020 年 12 月在欧盟首次获批^[3],在 2021 年 12 月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,并于 2023 年 8 月 22 日在我国上市,主要用于治疗成人高胆固醇血症及混合性血脂异常,因在我国上市时间短,针对该药的循证证据和实践经验较少。

既往临床试验结果显示,英克司兰具有良好的耐受性,注射部位反应是其最常见的不良反应^[4]。英克司兰每年只需注射 2 次即可降低 LDL-C 水平,注射间隔周期较长,罕见的药品不良反应很难在试验中发现。且小干扰 RNA 药物的长效性和脱靶效应可能存在潜在的不良反应也是这类药物应用的担忧^[5-6],因此,针对英克司兰上市后不良事件数据的分析,对该类小干扰 RNA 药物安全性研究有着重要的意义。虽然有研究报道了英克司兰肌肉相关不良事件^[7],但仍缺乏系统、全面的基于真实世界的药物不良事件评估。

美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是全球最大不良事件数据库,是自发呈报的不良反应系统。该系统包含美国和其他地区的卫生专业人员、消费者、律师和药品生产企业提交的不良反应

和用药错误报告信息,在一定程度上反映了真实世界中不良事件的发生情况。因此,本研究对 FAERS 中的英克司兰的不良反应信号进行全面挖掘和分析,为该药临床应用安全性提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据收集来自 FAERS 数据库。下载 FAERS 数据库中 2020 年第 4 季度—2023 年第 4 季度上报所有的不良事件报告。

1.2 数据提取及标准化

以英克司兰的药品通用名和商品名及化学名为检索词在数据库中进行查询,具体检索词为“inclisiran”“leqvio”“ALN-PCSSc”,限定药物为首要怀疑药物 (PS),根据 FAERS 的官方说明^[8],删除了同一患者的重复报告。使用《监管活动医学词典》^[9] (MedDRA) 26.1 版本中的首选术语 (PT) 对不良事件数据进行标准化,并使用器官系统分类 (SOC) 将不良事件归类到不同的系统中。

1.3 数据分析

比例失衡法可以通过比较目标药物的不良事件与所有其他药物的不良事件的比例来识别潜在的信号,是药物警戒中最常见的统计措施^[10]。使用比值失衡法中的报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 检测药品风险信号^[11-13]。信号挖掘计算公式如表 1,不良事件的信号数值 ROR 和 PRR 越大,表示不良事件信号越强,说明英克司兰与目标不良事件的相关性越强。所有数据清洗和统计分析以及数据可视化均使用 R 软件 (4.3.2 版) 进行。

表 1 ROR 法和 PRR 法的计算公式及阈值
Table 1 Formulas and threshold values of ROR and PRR

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$N \geq 3$, ROR 的 95%CI 下限 > 1
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, $N \geq 3$

a: 目标药物目标不良事件报告数; b: 目标药物其他不良事件报告数; c: 其他药物目标不良事件报告数; d: 其他药物其他不良事件报告数; N: 报告数。

a: number of target adverse event reports for target drugs; b: number of other adverse event reports of the target drug; c: number of adverse event reports for other drug targets; d: number of other adverse event reports of other drugs; N: indicates the number of reports.

2 结果

2.1 英克司兰不良事件报告的基本情况

共检索到英克司兰为 PS 的报告病例数共 3 253 例，其中，女性 1 660 例（51.00%），男性 1 242 例（38.20%），女性患者比男性患者多。患者年龄集中在 65~85 岁，有 1 137 例，占 35.00%。上报国家前 5 位分别是美国 2 718 例（83.60%）、德国 105 例（3.20%）、加拿大 101 例（3.10%）、英国 47 例（1.41%）和荷兰 45 例（1.40%）。上报人员主要是消费者，占 60.40%，其他部分均为医务人员上报，占 39.40%，见表 2。

表 2 不良事件报告的基本情况			
Table 2 Basic information of adverse event reports			
类别		报告/例	构成比/%
性别	男	1 242	38.20
	女	1 660	51.00
年龄	不详	351	10.08
	18~≤64 岁	411	12.60
	>64~≤85 岁	1 137	35.00
	>85 岁	28	0.90
	缺失	1 677	51.60
上报国家（前 5 名）	美国	2 718	83.60
	德国	105	3.20
	加拿大	101	3.10
	英国	47	1.41
	荷兰	45	1.40
报告人	消费者	1 964	60.40
	医生	636	19.60
	卫生专业人员	593	18.20
	药师	55	1.70
	不详	5	0.20

2.2 不良事件信号累及系统器官分类

通过 ROR 法和 PRR 法进行筛选，最终获取 PT 信号 164 个，报告数 4 831 份，涉及 19 个 SOC 分类，包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（31.79%），全身性疾病及给药部位各种反应（22.36%），各类检查（12.67%），呼吸系统、胸及纵隔疾病（7.60%），胃肠道系统疾病（7.35%）等，见表 3。

2.3 英克司兰的主要风险信号

将 164 个不良事件信号按报告数和信号强度（ROR）分别进行排序，筛选出排前 20 名的 PT，见表 4、5。由表 4 可见关节痛、注射部位痛、肌痛、肢体疼痛和腹泻等不良事件发生频次较高；由表 5 可见注射部位关节痛、硬斑病、血管支架狭窄、腰围增加、坏疽性蜂窝织炎等不良事件信号强度较高。

2.4 不良反应诱发时间

共有 459 份不良事件记录不良反应诱发时间，其中有 169 例发生在用药时间 30 d 之内，占比 36.82%；53 例发生在用药时间 31~60 d，占比 11.55%；54 例发生在用药时间 61~90 d，占比 11.76%；101 例发生在用药时间 91~180 d，占比 22.00%；54 例发生在用药时间 181~360 d，占比 11.76%；28 例发生在 360 d 以上，占比 6.10%。

2.5 新发现可疑不良事件信号

英克司兰的药品说明书中报告，常见的不良反应是注射部位反应、关节痛、支气管炎^[1]。本研究共挖掘 146 个 PT 信号在 FDA 药品说明书中未被提及，排除低密度脂蛋白升高、血胆固醇升高、血三

表 3 英克司兰不良事件信号累及系统器官分类

Table 3 System organ classification of the primary involvement of inclisiran risk signals			
系统/器官分类	PT（例次）	总例次	构成比/%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛（410）、肌痛（293）、肢体疼痛（265）、肌痉挛（134）、背痛（98）、关节炎（54）、肌无力（45）、肌肉骨骼强直（34）、肢体不适（34）、骨痛（27）、纤维肌痛（21）、肌肉骨骼不适（19）、肌肉抽搐（14）、关节僵硬（12）、硬斑病（12）、椎管狭窄（12）、背部疾病（10）、肌腱炎（7）、足畸形（6）、肌病（5）、肌紧张（5）、肌肉疲劳（5）、肌肉疾病（4）、肌腱疼痛（4）、肌肉不适（3）、椎间盘疾病（3）	1 536	31.79
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛（402）、注射部位红斑（65）、注射部位反应（59）、注射部位皮疹（51）、注射部位瘙痒（46）、注射部位青肿（32）、注射部位不适（30）、注射部位肿胀（24）、注射部位变色（13）、注射部位囊泡（10）、注射部位发热（9）、注射部位刺激（6）、注射部位感觉异常（4）、注射部位炎症（4）、注射部位超敏（3）、注射部位关节痛（3）、全身状况恶化（86）、感受异常（66）、胸痛（60）、流感样疾病（33）、胸部不适（33）、硬结（12）、不良反应（8）、血管支架狭窄（7）、触痛（6）、运动耐量降低（5）、面部不适（3）	1 080	22.36

表 3 (续)

系统/器官分类	PT (例次)	总例次 构成比/%	
各类检查	低密度脂蛋白升高(142)、血胆固醇升高(90)、血甘油三酯升高(65)、血胆固醇降低(47)、低密度脂蛋白降低(35)、肝酶升高(26)、血胆固醇异常(18)、丙氨酸氨基转移酶升高(16)、高密度脂蛋白降低(15)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(13)、肝脏功能检查值升高(13)、高密度脂蛋白升高(13)、腰围增加(12)、血肌酸磷酸激酶升高(11)、糖化血红蛋白升高(11)、 γ -谷氨酰转移酶升高(7)、心率不规则(7)、尿中带血(7)、脂质升高(7)、血尿酸升高(6)、脂蛋白(a)升高(6)、低密度脂蛋白异常(5)、血甘油三酯降低(5)、非高密度脂蛋白胆固醇升高(4)、脂质异常(4)、血白蛋白降低(3)、低密度脂蛋白(3)、血甘油三酯异常(3)、脂肪酶升高(3)、脂蛋白(a)降低(3)、国际标准化比率降低(3)、心率异常(3)、血清铁蛋白降低(3)、脂蛋白升高(3)	612	12.67
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难(192)、咳嗽(95)、流涕(29)、鼻窦疾病(11)、失声(9)、呼吸道充血(9)、肺淤血(7)、口咽不适感(6)、支气管痉挛(5)、鼻窦疼痛(4)	367	7.60
胃肠系统疾病	腹泻(226)、腹部不适(72)、胰腺炎(16)、肠易激综合症(8)、肿舌(7)、大便不规律(6)、胃肠痛(5)、上消化道出血(5)、糜烂性胃炎(4)、食管静脉曲张(3)、炎症性肠病(3)	355	7.35
感染及侵染类疾病	支气管炎(63)、尿路感染(100)、鼻咽炎(63)、下呼吸道感染(22)、冠状病毒感染(14)、憩室炎(9)、喉炎(6)、葡萄球菌脓毒症(3)、坏疽性蜂窝织炎(3)	283	5.86
各类神经系统疾病	记忆受损(45)、脑血管意外(36)、运动失调(28)、烧灼感(21)、起立困难(12)、短暂性脑缺血发作(10)、头部不适(8)、颈动脉狭窄(5)	165	3.41
脏器官疾病	心肌梗死(48)、急性心肌梗死(26)、心绞痛(16)、冠状动脉疾病(12)、冠状动脉闭塞(10)、不稳定型心绞痛(8)、急性冠脉综合征(6)、冠状动脉狭窄(5)、心脏扑动(5)、房室阻滞(3)	138	2.86
耳及迷路类疾病	听觉减退(42)、眩晕(17)	59	1.22
代谢及营养类疾病	糖尿病(35)、痛风(7)、葡萄糖耐量受损(6)、高三酰甘油血症(5)、超重(4)	57	1.18
肾脏及泌尿系统疾病	尿频(24)、排尿困难(18)、肾疼痛(5)、膀胱不适(3)、膀胱痛(3)、尿异常(3)	56	1.16
各类损伤、中毒及操作并发症	挫伤(34)、移植物并发症(4)、伤口并发症(4)	42	0.87
血管与淋巴管类疾病	血肿(18)、动脉粥样硬化(7)、动脉闭塞性疾病(4)、主动脉瘤(3)	32	0.66
免疫系统疾病	免疫系统紊乱(13)	13	0.27
精神病类	中间易醒型失眠(9)、疾病恐惧(3)	12	0.25
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	副肿瘤综合征(3)、脂肪瘤(3)、复发性乳腺癌(3)	9	0.19
皮肤及皮下组织类疾病	冷汗(7)	7	0.14
血液及淋巴系统疾病	失血性贫血(5)	5	0.10
肝胆系统疾病	肝痛(3)	3	0.06

酰甘油升高等与原发疾病相关的 PT, 其中发生频数前 10 位的新发现的可疑不良反应主要集中于各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(肌痛、肢体疼痛、肌痉挛、背痛)、胃肠系统疾病(腹泻、腹部不适)、呼吸系统、胸及纵隔疾病(呼吸困难、咳嗽)、感染及侵染类疾病(尿路感染)、全身性疾病及给药部位各种反应(全身状况恶化), 见表 6。

3 讨论
3.1 英克司兰的作用机制

英克司兰是一种双链 siRNA, 在正义链上与 N 乙酰半乳糖胺共轭, 以促进肝细胞的吸收^[14], 进入肝细胞后, 英克司兰会与 RNA 诱导的沉默复合体(RISC)结合。RISC 可识别并切割基于 siRNA 引导链的目标 mRNA。同时, 它与反义链介导的编码

表 4 英克司兰不良事件报告数排序（前 20 位）
Table 4 Sequencing of adverse event reports of inclisiran (top 20)

排名	PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
1	关节痛	410	5.94 (5.38, 6.56)	5.73 (1607.29)
2	注射部位痛	402	10.73 (9.71, 11.86)	10.32 (3375.70)
3	肌痛	293	15.09 (13.43, 16.96)	14.66 (3703.97)
4	肢体疼痛	265	6.59 (5.83, 7.44)	6.43 (1216.27)
5	腹泻	226	2.31 (2.02, 2.63)	2.28 (163.19)
6	呼吸困难	192	2.49 (2.16, 2.87)	2.46 (167.58)
7	肌痉挛	134	5.85 (4.93, 6.93)	5.78 (529.26)
8	尿路感染	100	3.75 (3.09, 4.58)	3.73 (199.93)
9	背痛	98	2.98 (2.44, 3.64)	2.96 (127.64)
10	咳嗽	95	2.08 (1.70, 2.54)	2.07 (52.54)
11	全身状况恶化	86	4.86 (3.93, 6.01)	4.82 (260.29)
12	腹部不适	72	2.58 (2.05, 3.25)	2.57 (69.03)
13	感受异常	66	2.06 (1.62, 2.62)	2.05 (35.63)
14	注射部位红斑	65	5.62 (4.41, 7.18)	5.59 (244.64)
15	支气管炎	63	7.03 (5.48, 9.01)	6.99 (322.06)
16	鼻咽炎	63	2.21 (1.73, 2.83)	2.20 (41.53)
17	胸痛	60	2.88 (2.23, 3.71)	2.87 (73.02)
18	注射部位反应	59	8.58 (6.64, 11.09)	8.53 (390.53)
19	关节炎	54	4.06 (3.11, 5.31)	4.05 (123.76)
20	注射部位皮疹	51	14.05 (10.66, 18.52)	13.98 (609.75)

表 5 英克司兰不良事件信号强度排序（按 ROR 排序前 20 位）
Table 5 Sequencing of signal intensity of adverse events to inclisiran (top 20 of ROR)

排名	PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
1	注射部位关节痛	3	205.74 (61.94, 683.37)	205.68 (543.15)
2	硬斑病	12	163.39 (90.25, 295.79)	163.18 (1759.75)
3	血管支架狭窄	7	110.83 (51.54, 238.31)	110.75 (713.30)
4	腰围增加	12	102.43 (57.17, 183.59)	102.31 (1133.33)
5	坏疽性蜂窝织炎	3	98.76 (30.80, 316.68)	98.72 (273.78)
6	移植物并发症	4	81.29 (29.78, 221.87)	81.25 (302.15)
7	硬结	12	60.83 (34.18, 108.26)	60.75 (680.14)
8	副肿瘤综合征	3	37.98 (12.09, 119.33)	37.97 (105.56)
9	注射部位不适	30	19.08 (13.30, 27.36)	19.02 (506.47)
10	注射部位感觉异常	4	18.34 (6.84, 49.14)	18.33 (64.83)
11	不稳定型心绞痛	8	17.66 (8.80, 35.45)	17.65 (124.29)
12	国际标准化比率降低	3	16.30 (5.23, 50.82)	16.29 (42.64)
13	颈动脉狭窄	5	16.27 (6.74, 39.26)	16.26 (70.90)
14	面部不适	3	15.19 (4.87, 47.36)	15.19 (39.40)
15	肌痛	293	15.09 (13.43, 16.96)	14.66 (3703.97)
16	膀胱不适	3	14.31 (4.59, 44.60)	14.31 (36.81)
17	注射部位皮疹	51	14.05 (10.66, 18.52)	13.98 (609.75)
18	肌肉不适	3	13.13 (4.22, 40.91)	13.13 (33.35)
19	注射部位囊肿	10	12.92 (6.93, 24.07)	12.91 (108.98)
20	冠状动脉狭窄	5	12.49 (5.18, 30.12)	12.48 (52.43)

PCSK9 蛋白的 mRNA 结合，导致 PCSK9 蛋白生成减少^[15]。PCSK9 是一种调节肝细胞表面低密度脂蛋白受体表达的蛋白质，PCSK9 与低密度脂蛋白受体结合，促进其在溶酶体中降解。这增加了肝细胞表面的低密度脂蛋白胆固醇受体循环和表达，从而增加了低密度脂蛋白胆固醇的摄取，降低了血液循环中的低密度脂蛋白胆固醇水平。

3.2 英克司兰不良事件基本情况分析

本研究从 FAERS 数据库中共提取到英克司兰为 PS 的不良事件报告患者数共 3 253 名，在性别分布上，女性发生不良事件的比例大于男性，但性别是否会对英克司兰不良事件发生率产生影响仍有待研究。年龄分布上，集中在 65~85 岁，这与发生高胆固醇血症的年龄相关，在弗雷明汉心脏研究中，LDL-C 的值随年龄增长而逐渐升高，这和本研究的结果一致^[16]。上报国家主要是美国，占比最大，这与英克司兰在美国上市较先及 FAERS 数据库在美国的广泛应用有关。中国没有上报，英克司兰于 2023 年 8 月国内获批上市，其用药数据至今仍较为匮乏，提示我国人群使用英克司兰时应进行充分的风险评估。不良反应诱发时间主要发生在用药时间 30 d 之内，占比 36.82%，提示用药 30 d 内应密切关注患者药物不良反应的发生情况，并积极采取对症治疗干预措施，减少药物不良反应对患者原发

表 6 英克司兰可疑不良反应（前 10 名）
Table 6 Suspicious adverse reactions of inclisiran (top 10)

SOC	PT（报告数）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛（293）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体疼痛（265）
胃肠系统疾病	腹泻（226）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难（192）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痉挛（134）
感染及侵袭类疾病	尿路感染（100）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛（98）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽（95）
全身性疾病及给药部位各种反应	全身状况恶化（86）
胃肠系统疾病	腹部不适（72）

疾病治疗影响。

3.3 不良事件信号累及的 SOC 或 PT 与药物特点的关联性

3.3.1 英克司兰说明书中没有的不良事件信号 本研究从英克司兰的 4 831 份不良事件报告中共检测到 164 个不良事件信号，英克司兰的药品说明书中报告，常见的不良反应是注射部位反应、关节痛、支气管炎，这与本研究的结果一致。除了已知的不良反应，仍有 146 个不良事件未被其药品说明书记录。其中发生频数前 10 位的新发现的可疑不良反应主要集中于各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病等方面。在 ROR 排名前 20 位的 PT 中，腰围增加、血管支架狭窄、不稳定型心绞痛、颈动脉狭窄、冠状动脉狭窄可能与原发疾病相关，需要注意的是坏疽性蜂窝织炎、硬斑病、硬结、国际标准化比率降低、膀胱不适、肌痛、肌肉不适、面部不适，提示其为新的可疑风险信号，需持续注意。

3.3.2 英克司兰致肌肉骨骼及结缔组织疾病的风险 本研究发现，按 SOC 统计，英克司兰在肌肉骨骼及结缔组织的不良事件信号频数最多，除了说明书中已知的关节痛，肌痛、肢体疼痛、肌痉挛的发生频率也较高。有研究者比较了 FAERS 数据库中单用 PCSK9 抑制剂和单用他汀类药物在肌肉不良事件中的差异^[17]，结果显示，PCSK9 抑制剂和他汀类药物所导致的肌肉不良事件不同，PCSK9 抑制剂导致的肌痛比例较高，他汀类药物导致横纹肌溶解的比例高。这与本研究的结果一致，英克司兰挖掘到的肌肉不良事件主要是肌痛和肌痉挛。在 1 项荷兰的

前瞻性队列研究中，报道了 3 名使用英克司兰的患者因感到疲劳、肌痛、头晕和头痛等不良反应而停止了治疗^[18]。目前，英克司兰导致肌肉相关不良事件的机制尚不明确，且联用他汀类药物也会增加肌肉相关不良反应发生率，因此，在临床使用中需密切关注。

3.3.3 英克司兰致呼吸系统、胸及纵隔疾病 越来越多的证据表明，PCSK9 在肝外组织中表达，包括肺组织和内皮细胞^[19-21]。PCSK9 蛋白在肺细胞和肺内皮细胞中高度表达，有研究显示其可能参与肺损伤后肺泡间隙中致病性磷脂的清除^[22]，但 PCSK9 在肺上皮细胞和内皮细胞中的确切机制目前尚不清楚。本研究中，英克司兰在呼吸系统、胸及纵隔疾病的不良事件频数较多，其中最常见的是呼吸困难和咳嗽，这可能与英克司兰抑制肺上皮细胞和内皮细胞的 PCSK9 蛋白表达有关，在临床工作中应注意其呼吸困难发生的风险，以免造成不良影响。

3.3.4 英克司兰致胃肠系统疾病的风险 本研究中，胃肠系统疾病相关的不良事件发生比例也较高，且在说明书中都没有提及，最常见的是腹泻和腹部不适。在 1 项英克司兰 I 期临床试验中发现^[23]，在多剂量阶段，最常见的不良事件是头痛、背痛和腹泻和鼻咽炎。临床研究中观察到的与本研究一致，本研究提示英克司兰可能发生药源性腹泻，警惕食管静脉曲张，临床应用时，应提醒患者合理膳食及摄入足量液体，必要时对症处理。

综上所述，本研究基于 FAERS 数据库，采用 ROR 法和 PRR 法对英克司兰的不良事件信号进行挖掘，相对全面地呈现了英克司兰的安全信号谱。英克司兰作为新型的降脂药物，在临床应用中，除了要关注药品说明书中常见的不良反应外，还需要关注硬斑病、硬结、呼吸困难、面部不适、肌肉不良事件及胃肠疾病的风险，并密切监测国际化标准比率等凝血指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dong C J, Bu X, Liu J, *et al.* Cardiovascular disease burden attributable to dietary risk factors from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(4): 897-907.
- [2] German C A, Shapiro M D. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: A new approach to targeting PCSK9 [J]. *BioDrugs*, 2020, 34(1): 1-9.

- [3] Lamb Y N. Inclisiran: First approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 389-395.
- [4] Ray K K, Wright R S, Kallend D, *et al.* Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519.
- [5] Hu B, Zhong L P, Weng Y H, *et al.* Therapeutic siRNA: State of the art [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 101.
- [6] Guo S, Zhang M J, Huang Y Y. Three “E” challenges for siRNA drug development [J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(1): 13-24.
- [7] 赵金, 周洋, 刘芳, 等. 基于 FDA 不良事件报告系统数据库的 PCSK9 抑制剂肌肉不良事件风险分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(1): 76-81.
- [8] Zhang J Y, Luo L, Long E W, *et al.* Neurotoxicity induced by taxane-derived drugs: Analysis of the FAERS database 2017-2021 [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(8): 715-724.
- [9] Große-Michaelis I, Proestel S, Rao R M, *et al.* MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1): 1-6.
- [10] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [11] 乔丽娟, 陈金花, 康建. 达罗他胺 ADE 信号的挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2024, 35(3): 339-342.
- [12] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考 [J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(2): 117-122.
- [13] 杨芝芳, 李惠敏, 李凤超, 等. 基于 FAERS 数据库对阿基仑赛 ADE 信号的挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 490-496.
- [14] Kosmas C E, Estrella A M, Sourlas A, *et al.* Inclisiran: A new promising agent in the management of hypercholesterolemia [J]. *Diseases*, 2018, 6(3): 63.
- [15] Nishikido T, Ray K K. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(3): 287-294.
- [16] Jenner J L, Ordovas J M, Lamon-Fava S, *et al.* Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study [J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1135-1141.
- [17] 赵金, 周洋, 刘芳, 等. 基于 FDA 不良事件报告系统数据库的 PCSK9 抑制剂肌肉不良事件风险分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(1): 76-81.
- [18] Mulder J W C M, Galema-Boers A M H, van Lennep J E R. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting [J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(6): 818-827.
- [19] Norata G D, Tavori H, Pirillo A, *et al.* Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: Beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(1): 429-442.
- [20] Schulz R, Schlüter K D, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(2): 4.
- [21] Uhlén M, Fagerberg L, Hallström B M, *et al.* Proteomics. Tissue-based map of the human proteome [J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419.
- [22] Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 381-386.
- [23] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, *et al.* A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9 [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 41-51.

[责任编辑 高源]