

【基于FAERS数据库药品不良事件信号挖掘】

基于FAERS数据库的艾立布林不良事件信号挖掘与研究

狄潘潘¹, 胡云飞², 孟祥松²

1. 安徽医科大学附属亳州市人民医院 静配中心, 安徽 亳州 236800

2. 亳州学院, 安徽 亳州 236800

摘要: 目的 利用美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)挖掘艾立布林不良事件(ADE)风险信号, 为临床安全用药提供参考。方法 检索FAERS数据库中2010年12月15日—2022年3月31日的ADE报告数据, 以“艾立布林”为目标药物, 检索关键词为“eribulin”“eribulin mesylate”及“halaven”。采用WPS表格统计患者基本信息, 包括性别、年龄、用药原因、ADE上报人员和上报国家、ADE严重程度和类型等。采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA)中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对ADE进行描述、分类和统计。采用比值失衡测量法中的报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)对艾立布林ADE报告进行数据挖掘。结果 共检索到艾立布林ADE报告4 159份, 涉及26个SOC, 其中严重ADE报告3 898份。上报人员以医务人员为主(91.92%), 上报国家以日本为主(29.36%), 患者年龄以18~64岁居多, 性别以女性占比最高(87.67%)。采用ROR法和MHRA法共获得150个ADE风险信号, 包括假性肝硬化、免疫球蛋白G4相关疾病及生殖器脓肿等新发不良反应。结论 临床在使用艾立布林时, 除药物说明书载入的不良反应外, 还应重点关注假性肝硬化、免疫球蛋白G4相关疾病及生殖器脓肿等风险, 以保证患者安全用药。

关键词: 艾立布林; FDA不良事件报告系统; 药品不良事件; 假性肝硬化; 免疫球蛋白G4相关疾病; 生殖器脓肿

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)01-0124-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.017

Research and signal mining of adverse drug events of eribulin based on FAERS database

DI Panpan¹, HU Yunfei², MENG Xiangsong²

1. Pharmacy Intravenous Admixture Services, Bozhou People's Hospital, Anhui Medical University, Bozhou 236800, China

2. Bozhou University, Bozhou 236800, China

Abstract: Objective To access the database of Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) to mining risk signals of adverse drug events (ADE) of eribulin, so as to provide references for drug safety in clinical practices. **Methods** The ADE reports from December 15, 2010 to March 31, 2022 in FAERS database were retrieved and analyzed. With eribulin as the target drug, the search keywords were "eribulin""eribulin mesylate" and "halaven". The WPS form was used to count the basic information of patients, including gender, age, reason for medication, ADE reporting personnel and reporting country, ADE severity and type, etc. The preferred system organ classification (SOC) and preferred term (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) were used to describe, classify and count adverse events. The reported odds ratio (ROR) and the medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) in the ratio imbalance measurement method were used to mine the data of ADE of eribulin. **Results** 4 159 ADE reports of eribulin were retrieved, which involved 26 kinds of SOC, including 3 898 reports belonged to serious ADE. The reporting personnel are mainly healthcare professional (91.92%). The ADE mainly occurred in Japan (29.36%), the population was concentrated among 18—64 age groups, and female accounted for the highest proportion

收稿日期: 2022-07-29

基金项目: 安徽省自然科学重点研究项目(KJ2021A1146);亳州市第二批“首席专家工作室”(亳组办字2020[2]号);安徽省高校学科(专业)拔尖人才学术资助项目(gxbjZD2020095)

第一作者: 狄潘潘, 医学硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学、数据挖掘与处理。E-mail: 13285687999@sina.cn

(87.67%)。A total of 150 ADE risk signals were obtained by ROR and MHRA, including many new adverse reactions such as pseudocirrhosis, immunoglobulin G4 related diseases and genital abscess. **Conclusion** During clinical dosing of eribulin, in addition to adverse reactions in package inserts, great attention should be paid to pseudocirrhosis, immunoglobulin G4 related diseases and genital abscess to insure the safety of drug in clinic.

Key words: eribulin; FDA adverse drug event reporting system; adverse drug events; pseudocirrhosis; immunoglobulin G4 related diseases; genital abscess

艾立布林(eribulin, 商品名为Halaven)是1种微管抑制剂,美国食品药品监督管理局(FDA)于2010年12月15日批准其上市,用于治疗既往接受过至少2种化疗方案的局部晚期或转移性乳腺癌患者,既往的化疗方案应包含1种蒽环类和1种紫杉烷类药物^[1]。在细胞内,艾立布林可抑制微管的生长期(不影响缩短期),将微管蛋白分割为无活性的聚集体,致使G₂/M期细胞周期阻滞,最终在长时间有丝分裂阻滞后导致细胞凋亡^[2]。临床研究显示,艾立布林可显著增加患者总生存期^[3]。对于人类表皮生长因子受体-2阴性、雌激素受体阴性及三阴性乳腺癌患者,艾立布林作为1线、2线和3线化疗药物均可使患者获益^[4]。

2019年,国家药品监督管理局(NMPA)批准艾立布林在中国上市。由于该药上市时间较短,国内关于其安全性的研究罕见,部分临床试验所涉及病例也较少^[5-6]。而且,由于临床试验病例有严格的纳入标准,因此观察到的安全性数据不能反映真实世界中不良反应发生情况。本研究以美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库为基础,对艾立布林上市后不良事件(ADE)进行挖掘,为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究全部资料来源于FAERS收集的艾立布林相关ADE报告。艾立布林的上市时间为2010年12月15日,本

研究提取数据为艾立布林上市时间至2022年3月31日。

1.2 数据提取和统计

以“艾立布林”为目标药物,检索关键词为“eribulin”“eribulin mesylate”及“Halaven”。采用WPS表格统计患者基本信息,包括性别、年龄、用药原因、ADE上报人员和上报国家、ADE严重程度和类型等。采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA)中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对ADE进行描述、分类和统计。

1.3 数据挖掘

采用比值失衡测量法中的报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)对艾立布林ADE进行数据挖掘^[7-8],其具体计算公式及阈值见表1。

2 结果

2.1 艾立布林ADE报告年度分布

2010年12月15日—2022年3月31日,FDA共收到艾立布林ADE报告4 159份,报告数呈逐年上升趋势。具体年度分布如图1所示。

2.2 艾立布林ADE报告相关患者性别和年龄分布

艾立布林ADE报告4 159份共涉及4 159例患者,患者在性别分布上,以女性为主(占比87.67%)。在年龄分布上,以18~64岁人群为主(占比49.37%),其次为65~85岁人群(占比23.56%),亦有少量未成年人患者。年龄最小者7岁,最大者91岁,中位年龄59岁。具体见表2。

表1 ROR、PRR和MHRA法的计算公式及相应阈值

Table 1 The calculation formulas and thresholds of ROR and MHRA methods

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR = a/c / (b/d)$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, ROR值的95%CI下限 >1 , 则提示生成1个信号
MHRA法	$PRR = a/(a+b) / [c/(c+d)]$ $\chi^2 = (ad - bc)^2 / (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$a \geq 3$, PRR值 >2 , χ^2 值 >4 , 则提示生成1个信号

a-目标药物的目标事件报告数;b-目标药物的其他事件报告数;c-其他药物的目标事件报告数;d-其他药物的其他事件报告数;95%CI-95%置信区间;PRR-比例报告比值比

a-number of target event reports of target drugs; b-other event reports of the target drug; c-target event reports of other drugs; d-other event reports of other drugs; 95%CI-95% confidence interval; PRR-proportional reporting ratio

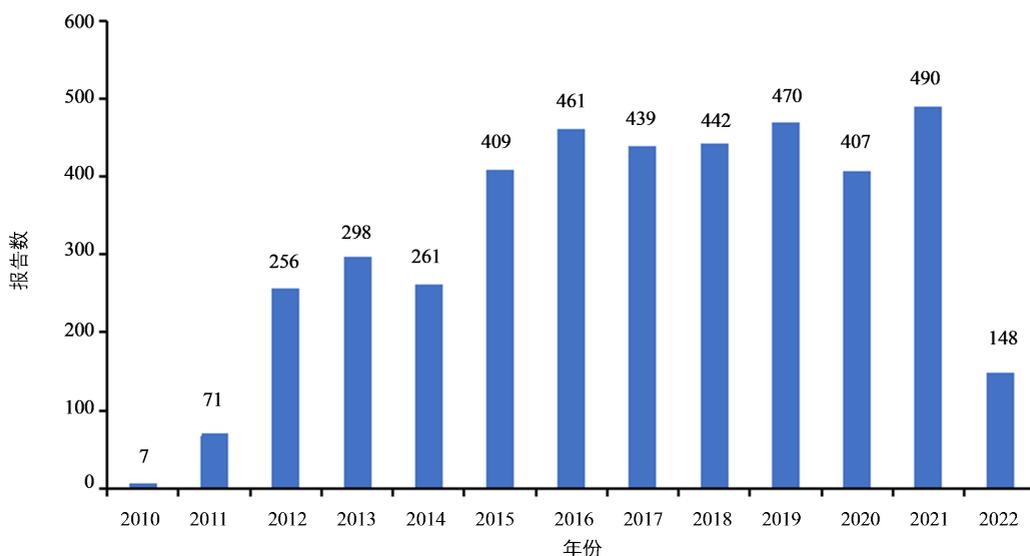


图1 艾立布林ADE报告的年度分布
Fig. 1 Annual distribution of eribulin ADE reports

表2 艾立布林ADE涉及患者性别及年龄分布
Table 2 Gender and age distribution of patients related to eribulin ADE reports

参数	分类	例数	占比/%
性别	男	324	7.79
	女	3 646	87.67
	未知	189	4.54
	合计	4 159	100.00
年龄	≤17岁	15	0.36
	18~64岁	2 053	49.37
	65~85岁	980	23.56
	≥86岁	20	0.48
	未知	1 091	26.23
	合计	4 159	100.00

表3 艾立布林ADE报告上报人员和上报国家分布
Table 3 Occupational and countries distribution of eribulin ADE reports

参数	分类	例数	占比/%
上报人员	消费者	269	6.47
	医务人员	3 823	91.92
	未知	67	1.61
	合计	4 159	100.00
上报国家	日本	1 221	29.36
	美国	626	15.05
	英国	280	6.73
	法国	223	5.36
	德国	221	5.31
	其他	1 350	32.46
	未知	238	5.72
	合计	4 159	100.00

2.3 艾立布林ADE报告上报人员和上报国家分布

统计结果显示,艾立布林ADE报告上报人员以医务人员为主(占比91.92%)。艾立布林ADE上报国家共45个,报告数以日本最高(占比29.36%),其次为美国(占比15.05%),第3~5位分别为英国、法国和德国。具体见表3。

2.4 艾立布林ADE中的严重不良事件

在上报的4 159份报告中,有3 898份报告了4 886例次严重不良事件,包括住院、死亡、残疾、危及生命等。具体见表4。

2.5 艾立布林ADE中累及的系统和器官

在上报的4 159份报告中,共发生11 906例次ADE。ADE共涉及26个SOC,以血液及淋巴系统疾病为主,其次为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包

表4 艾立布林严重不良事件分布

Table 4 Severe adverse events distribution of eribulin

严重不良事件类型	例次	占比/%
住院	2 145	43.90
死亡	819	16.76
危及生命	217	4.44
残疾	89	1.82
其他	1 616	33.07
合计	4 886	100.00

括囊肿和息肉)和全身性疾病及给药部位各种反应,具体见图2。

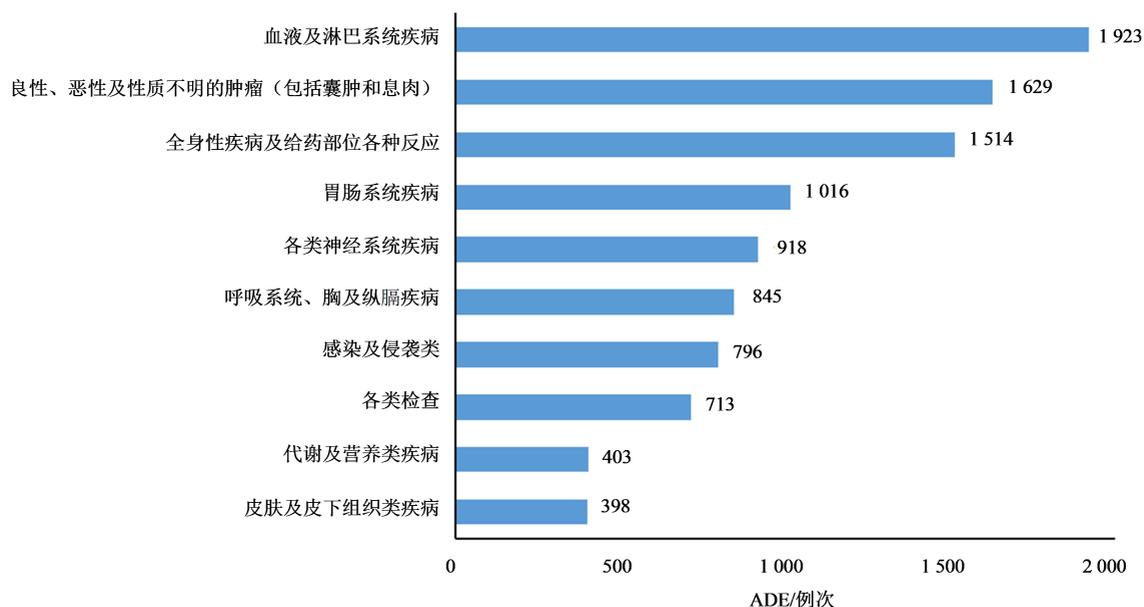


图2 艾立布林ADE中SOC分类(前10位)

Fig. 2 SOC classification of eribulin ADE (top 10)

2.6 基于PT级术语的前10位ADE统计结果

4 159份报告中,共包含1 210个ADE PT,其中报告数前10位的主要为血液系统和肺部不良反应,合计3 133例次,占总数的26.15%(3 133/11 906),具体见表5。

表5 艾立布林报告数排名前10位的ADE

Table 5 Top 10 ADE of eribulin

序号	PT	报告数	占比/%
1	中性粒细胞减少症	655	5.50
2	恶性肿瘤进展*	557	4.68
3	发热性中性粒细胞减少症	457	3.84
4	周围神经病变	263	2.21
5	发热	234	1.97
6	白细胞减少	226	1.90
7	疲劳	188	1.58
8	肺炎	187	1.57
9	疾病进展*	178	1.50
10	贫血	168	1.41

*-说明书未载入了的 ADE

*-ADE not loaded in the manual

2.7 基于PT级术语的信号强度前10位ADE

采用ROR法和MHRA法进行双重筛选后,共获得ADE信号150个,其中信号强度前10位的ADE皆为说明书未载入了的不良反应,如假性肝硬化、免疫球蛋白G4相关疾病及生殖器脓肿等。具体见表6。

3 讨论

艾立布林是由软海绵素B经结构修饰而得到的、具有抗肿瘤作用的化合物。在其Ⅲ期临床试验中,相较于医生选择的治疗方案,艾立布林可显著改善转移性乳腺癌患者总生存期(OS),中位OS为13.1个月(95%CI为11.8~14.3),并使风险降低19% [风险比(HR),0.81,95%CI为0.66~0.99, $P=0.041$]^[9]。另1项Ⅲ期临床试验结果显示,使用艾立布林和卡培他滨治疗的转移性乳腺癌患者具有相似的OS和无进展生存期^[10]。美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的关于乳腺癌的肿瘤学临床实践指南中,将艾立布林作为IV期或复发性转移性乳腺癌的首选单一治疗药物^[11]。

3.1 ADE报告基本信息分析

本研究通过FAERS数据库对艾立布林上市后ADE进行分析。截止检索时间,艾立布林相关ADE报告数为4 159份,患者年龄集中在18~64岁,大部分患者为女性,但也有少数男性病例报告(7.79%)。这是因为乳腺癌发病人群虽以女性为主,亦有部分男性患者,约有1%的乳腺癌患者为男性^[12]。上报国家主要为日本,其次为美国,我国上报例数极少,仅为65例。可能与FAERS数据库的开发、艾立布林的原研国家及在各国上市时间有关。上报人群以医务人员为主,与我国ADE上报人群一致,有6.47%的上报人员为消费者。值得注意的是,

表6 艾立布林ADE风险信号强度(前10位)
Table 6 ADE signal intensity of eribulin (top 10)

序号	PT	报告数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI下限)
1	假性肝硬化*	37	1 212.81(34 163.71)	1 233.15(854.86)
2	PIK3CA 激活突变*	12	823.57(7 623.82)	827.99(446.32)
3	激素受体阳性乳腺癌*	7	602.87(3 188.09)	604.76(274.16)
4	膀胱转移*	5	213.22(814.97)	213.70(87.01)
5	免疫球蛋白G4 相关疾病*	4	190.97(553.76)	191.31(70.24)
6	雌激素受体阳性乳腺癌*	3	185.59(366.16)	185.84(58.49)
7	生殖器脓肿*	4	181.13(526.01)	181.45(66.69)
8	纵膈转移*	6	172.25(825.08)	172.71(76.31)
9	三阴性乳腺癌*	4	158.28(461.12)	158.56(58.43)
10	胸壁转移*	4	135.15(394.76)	135.39(50.02)

*-说明书未载入的ADE

*-ADE not loaded in manual

FAERS 数据库中 ADE 上报人员中,消费者或非卫生专业人员占比约 47%,说明国外消费者法律意识和维权意识较高,提示我国 ADE 上报机制有待完善。

本研究收集的 ADE 报告中,严重不良事件(住院、死亡、残疾、危及生命和其他严重不良事件)报告占比为 93.72%(3 898/4 159),可能是因为人们更重视严重不良事件。其中,以艾立布林导致的住院 ADE 占比最高(43.90%),这也是导致上报人群以医务人员为主的原因。

3.2 说明书已载入的 ADE 分析

艾立布林相关 ADE 中,以血液系统疾病最多,如中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少(FN)、白细胞减少和贫血等。艾立布林属于化疗药物,此类药物较为突出的不良反应即为骨髓抑制^[13-14]。根据艾立布林说明书,该药所致骨髓抑制具有剂量相关性,并且主要表现为中性粒细胞减少症。艾立布林另 1 个较为突出的不良反应为 FN, FN 是 1 种严重的不良反应,常导致患者发生严重感染、延长患者住院时间、增加医疗费用及降低化疗效果等,严重者可致患者死亡^[15]。在艾立布林的临床试验中, FN 的发生率约为 5%,而本研究中 FN 发生率为 10.99%(457/4 159),这可能与艾立布林的严重不良事件上报例数较多有关。

周围神经病变是艾立布林另 1 个较为常见的不良反应,常导致用药剂量减少或者停药。1 项纳入 32 项临床试验、6 129 例癌症患者的研究显示^[16],艾立布林单药治疗致周围神经病变的发生率为 28%(95%CI 为 24%~32%),其中严重周围神经病

变(3~4 级)的发生率为 4%(95%CI 为 3%~5%)。亚组分析显示,在乳腺癌患者和治疗时间加长的患者中,神经毒性发生率更高。本研究中,艾立布林相关周围神经病变的发生率为 6.32%(263/4 159),较文献报道低。推测可能是因为周围神经病变的临床症状复杂且较多,临床表现不典型,患者和医务人员难以将神经异常与艾立布林建立关联所致。

3.3 说明书未载入的 ADE 分析

本研究通过比值失衡测量法发现多个艾立布林新发不良反应,其中假性肝硬化与艾立布林具有强关联性(PRR=1 212.81, ROR=1 233.15),信号强度排名第一。假性肝硬化多见于乳腺癌肝转移患者,发生率约 50%,是乳腺癌伴肝转移的常见并发症^[17]。假性肝硬化的发生机制尚不完全清楚,病理生理因素较多,包括癌肝转移病灶对化疗反应导致的瘢痕和包膜收缩,浸润性肝转移肿瘤周围的纤维化,化疗诱导的肝损伤引起的肝结节再生性增生及化疗引起的窦性梗阻伴静脉曲张等^[18]。由于假性肝硬化预后较差且与癌肝转移相互影响,因此临床医生在使用艾立布林时应重点关注有基础肝病及癌肝转移的患者。

免疫球蛋白 G4 相关疾病(IgG4-RD)的事件报告数虽少,但与艾立布林具有强关联性(PRR=190.97, ROR=191.31),尚未见艾立布林致 IgG4-RD 的文献报道。IgG4-RD 是 1 种免疫介导性疾病,可导致多种器官的纤维炎性病变。癌症是该疾病的发生危险因素之一^[19],患者可表现为肺结节、胸膜增厚、胸腔积液、大动脉炎、硬化性心包炎、淋巴

结肿大及椎旁肿块等^[20]。最近研究表明 IgG4-RD 在亚洲人群中发病率较高^[21],值得临床关注。

生殖器脓肿不良反应也与艾立布林有强关联性,但艾立布林说明书中未载入任何关于生殖器毒性的不良反应,也未见任何公开发表的文献报道,但也提示临床应予以关注。

激素受体阳性乳腺癌、膀胱转移和纵膈转移等事件虽与艾立布林具有较强关联性,但此类不良事件属于癌转移或疾病本身的病程进展,不属于新发不良反应。而且,由于FAERS数据库属于自发呈报系统,任何人都可以上报各种ADE,不可避免的有非专业人员将疾病诊断作为ADE上报。

本研究的局限性:(1)本研究的报告来源仅限于FAERS数据库,不包括欧洲的EudraVigilance数据库和WHO的Vigibase数据库,存在数据不全的情况;(2)FAERS数据库的报告为自发呈报,上报人员较为复杂,近50%的报告来自非专业人员,因此报告质量参差不齐;(3)FAERS数据库中的ADE报告仅能看到结果信息,无法获得原始信息,可能涉及的药物相互作用无法获知;(4)数据挖掘结果仅表明药物和事件具有统计学关联,不一定具有生物学关联。尽管如此,本研究作为国内首个艾立布林ADE真实世界研究,补充了艾立布林上市后的安全性研究,为临床安全使用艾立布林提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Osgood C L, Chuk M K, Theoret M R, et al. FDA approval summary: Eribulin for patients with unresectable or metastatic liposarcoma who have received a prior anthracycline-containing regimen [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(21): 6384-6389.
- [2] Huyck T K, Gradishar W, Manuguid F, et al. Eribulin mesylate [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(3): 173-174.
- [3] Pivot X, Im S A, Guo M, et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine [J]. Breast Cancer, 2018, 25(3): 370-374.
- [4] Twelves C, Awada A, Cortes J, et al. Subgroup analyses from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in pretreated patients with advanced or metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer, 2016, 10: 77-84.
- [5] 桑蝶, 宋丽华, 邸立军, 等. 艾立布林治疗晚期乳腺癌疗效和安全性的多中心真实世界研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2022(4): 364-369.
- [6] Sang D, Song L H, Di L J, et al. Multicenter real world study on the efficacy and safety of eribulin for the treatment of advanced breast cancer [J]. Chin J Oncol, 2022(4): 364-369.
- [6] 李永飞, 杨登元, 杨帆, 等. 艾立布林治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效及不良反应分析 [J]. 成都医学院学报, 2022, 17(2): 170-173.
- [7] Li Y F, Yang D Y, Yang F, et al. Efficacy and safety of eribulin in advanced breast cancer [J]. J Chengdu Med Coll, 2022, 17(2): 170-173.
- [7] 陈友生, 缪健, 梁义敏, 等. 常用药品不良反应信号检测方法研究进展 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 23(2): 89-92.
- [7] Chen Y S, Miao J, Liang Y M, et al. Research progress of signal detection methods for common adverse drug reactions [J]. Chin J Drug Depend, 2014, 23(2): 89-92.
- [8] 黄佳, 钟薇, 王浩, 等. 基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(1): 49-53.
- [8] Huang J, Zhong W, Wang H, et al. Data-mining and analysis of adverse events signals for ado-trastuzumab emtansine based on US FAERS database [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(1): 49-53.
- [9] Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study [J]. Lancet, 2011, 377(9769): 914-923.
- [10] Kaufman P A, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 594-601.
- [11] Gradishar W J, Anderson B O, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 452-478.
- [12] Gucalp A, Traina T A, Eisner J R, et al. Male breast cancer: A disease distinct from female breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173(1): 37-48.
- [13] Kritsilis M, Rizou S V, Koutsoudaki P N, et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 2937.
- [14] Han J H, Xia J, Zhang L X, et al. Studies of the effects and mechanisms of ginsenoside R_c and R_{k3} on myelosuppression induced by cyclophosphamide [J]. J Ginseng Res, 2019, 43(4): 618-624.

- [15] Hashiguchi Y, Kasai M R, Fukuda T, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(10): 1054-1060.
- [16] Zhao B, Zhao H, Zhao J X. Incidence and clinical parameters associated with eribulin mesylate-induced peripheral neuropathy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 128: 110-117.
- [17] Vuppalanchi R, Saxena R, Storniolo A M V, et al. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib [J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1762-1764.
- [18] Adike A, Karlin N, Menias C, et al. Pseudocirrhosis: A case series and literature review [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2016, 10(2): 381-391.
- [19] Tang H Q, Yang H X, Zhang P P, et al. Malignancy and IgG4-related disease: The incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4910.
- [20] Wallace Z S, Perugino C, Matza M, et al. Immunoglobulin G4-related disease [J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3): 583-597.
- [21] Wallace Z S, Zhang Y Q, Perugino C A, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3): 406-412.

[责任编辑 刘东博]