

【临床评价】

基于FAERS数据库的阿那白滞素不良事件信号挖掘与分析

刘林慧, 汪 玲, 李巧玲, 刘茂昌, 彭 静*

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 药学部, 湖北 武汉 430016

摘要: **目的** 挖掘阿那白滞素 (Anakinra) 不良事件信号, 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 提取FAERS数据库建库至2023年第4季度的不良事件数据, 利用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 对Anakinra可疑风险信号进行挖掘。**结果** 共获得相关不良事件报告7 428份, 性别以女性 (64.9%) 为主, 上报国家以美国 (63.57%) 为主。共检测到174个风险信号, 涉及21个系统和器官分类, 主要为全身性疾病及给药部位各种反应 (4 362例, 40.11%), 各类损伤、中毒及操作并发症 (3 722例, 34.22%), 发生频次较高的首选术语 (PT) 包括超说明书使用、注射部位各种反应等, 新发现可疑不良反应包括肝胆系统相关不良反应、水痘等。剔除消费者和未知职业人员报告后分析结论同上。**结论** Anakinra相关PT信号涉及系统器官较为广泛, 应加强对Anakinra的临床规范化使用管理及超说明书用药管理, 医务人员应帮助患者克服注射部位反应、加强用药依从性, 在临床应用时应考虑药物对实验室相关指标的影响, 在对待感染性疾病及免疫功能低下患者时应谨慎使用Anakinra, 同时应警惕肝胆系统相关不良反应。

关键词: Anakinra; 药品不良事件; FAERS; 信号挖掘**中图分类号:** R979.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 09-2107-09**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.019

Adverse event signal mining and analysis of Anakinra based on FAERS database

LIU Linhui, WANG Ling, LI Qiaoling, LIU Maochang, PENG Jing

Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China

Abstract: **Objective** The adverse event signal of Anakinra were mined to provide references for safe and rational clinical drug use. **Methods** Adverse event data from the establishment of FAERS database to the fourth quarter of 2023 were extracted, and the suspicious risk signals of Anakinra were mined by utilizing the reporting odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network method (BCPNN). **Results** A total of 7 428 AE reports were obtained, of which gender predominantly male (64.9%) and country of reporting predominantly US (63.57%). A total of 174 risk signals were detected, involving 21 systems and organ classifications (SOC), mainly General disorders and administration site conditions (4 362 cases, 40.11%), Injury, poisoning and procedural complications (3 722 cases, 34.22%). The more frequent PT included off-label use, injection site reactions, etc. Newly found suspected adverse reactions include hepatobiliary system related adverse reactions, chickenpox, etc. After excluding the reports of consumers and unknown professionals, the analysis results are the same as above. **Conclusions** Anakinra related PT signals are widely involved in SOC, so standardized clinical use management and off-label use management of Anakinra should be strengthened, medical staff should help patients to overcome injection site reactions and enhance medication compliance, and the influence of drugs on relevant laboratory indicators should be considered in clinical application. Anakinra should be used with caution when treating patients with infectious diseases and immunocompromised patients. At the same time, we should be alert to hepatobiliary related adverse reactions.

Key words: Anakinra; adverse drug event; FAERS; data mining

阿那白滞素 (Anakinra, ANA) 是人白细胞介素-1受体拮抗剂 (IL-1Ra) 的重组非糖基化形式^[1]。

它通过竞争性抑制白细胞介素-1 (IL-1) 与白细胞介素-1型受体 (IL-1R1) 的结合, 阻断促炎细胞因

收稿日期: 2024-02-04

第一作者: 刘林慧, 女, 药师, 硕士, 主要研究方向为临床药学。E-mail: liulinhui@zgwhfe.com

*通信作者: 彭 静, 女, 临床药师, 硕士, 副主任药师, 主要研究方向为临床药学。E-mail: pengjing@zgwhfe.com

子 IL-1 α 和 IL-1 β 的生物活性。自 2001 年在美国上市,先后被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗类风湿性关节炎(RA)、新生儿多系统炎症性疾病(NOMID)、白细胞介素 1 受体拮抗剂缺乏症(DIRA)。2022 年 11 月 10 日,ANA 还被 FDA 紧急授权应用于 COVID-19 的治疗^[2]。

家族性地中海热(FMF)2019 年被列入我国《第一批罕见病目录》,斯蒂尔病、复发性心包炎以及冷卟啉相关周期性综合征于 2023 年 9 月 18 日被纳入《第二批罕见病目录》中。目前,ANA 在这些罕见病中的应用均得到证实^[3-5]。2023 年 10 月 27 日,ANA 注射液作为罕见病用药,通过国家药品监督管理局优先审评审批程序批准上市,将为更多中国罕见病患者带来全新的治疗选择和临床获益。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)是公开自发呈报系统,本研究旨在以 FAERS 中上报的 ANA 不良事件为基础进行信号挖掘,来寻找潜在的与 ANA 有关的药品不良反应,从而为临床药物管理和临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

结合 ANA 首次批准的上市时间,提取 FAERS 中的不良事件。检索时间段为建库至 2023 年第 4 季度结束,目标药物检索词为 ANA 的通用名“Anakinra”或商品名“Kineret”,ROLE-COD 标签为首要怀疑药物(primary suspect drug),获得 ANA 的不良事件报告源数据。

数据库共 7 个子集,患者信息(DEMO)、药品(DRUG)、适应证(INDI)、结局(OUTC)、不良反应(REAC)、用药时间(THER)、报告国家(RPSR),多个子表之间通过个人安全报告编码(primaryid)字段进行链接分析。本研究使用的数据处理和分析软件为 SAS。

1.2 数据清洗

由于 FAERS 数据库可以由不同的机构和公众上报,存在多个版本的重复病例以及非标准化的数

据,因此在分析之前需要通过 7 个文件中的 primaryid 和病历号(caseid)去重,primaryid 是识别 FAERS 报告的唯一号码和数据文件的主要链接字段,caseid 是识别病例的号码,每个 caseid 对应 1 份个例安全性报告(individual case safety report, ICSR),当 1 份 ICSR 后续被多次提交,其 caseid 保持不变,primaryid 会生成一个新的数值更大的编号。通常来说,保留更新的报告,即对于 DEMO 表中 caseid 相同的数据,保留 primaryid 最大的报告。

1.3 数据标准化

基于《国际医学用语词典》(MedDRA)药物不良事件首选术语集,对不良事件的描述语标准化为首选术语(PT),并按照系统器官分类(SOC)进行分类、编码和汉化。

1.4 统计分析

本研究采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)、贝叶斯可信区间递进神经网络法(BCPNN)同时检测药物不良事件信号,2 种方法的阈值标准同时满足,则提示生成一个风险信号。表 1 为比例失衡测量法四联表,表 2 为计算公式及阈值。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold tables of ratio imbalance measurement method

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>N=a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 ANA 相关不良事件报告的基本情况

本研究共提取到以 ANA 为首要怀疑药物的不良事件报告 7 428 例,具体信息见表 3。

2.2 ANA 相关 AE 报告及信号对应器官系统分类构成比

通过筛选,共获取 PT 信号 174 个,涉及 21 个 SOC。见表 4。

表 2 检测方法、计算公式及阈值标准

Table 2 Detection method, computational equations and signal detection threshold standards

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = (a/c)(b/d) = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$ $95\%CI(\text{lower limit}) \geq 1.0$
BCPNN	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)(a+c)(a+b)$ $95\%CI = E(IC) \pm 2V(IC)^{0.5}$	$IC025 > 0$

表 3 FAERS 中 ANA 相关不良事件报告基本信息
Table 3 Characteristics of reports associated with ANA in FAERS

	项目	报告数量/例	报告比例/%
性别	合计	7 428	100.00
	男	2 430	32.71
	女	4 821	64.90
年龄/岁	未知	177	2.38
	<18	921	12.40
	18~64	2 202	29.64
	≥65	637	8.58
报告国家(前 5)	未知	3 668	49.38
	美国	4 722	63.57
	法国	215	2.89
	加拿大	173	2.33
	英国	76	1.02
	西班牙	57	0.77
报告者(前 5)	消费者	5 014	67.50
	医生	1 190	16.02
	其他卫生专业人员	373	5.02
	卫生专业人员	388	5.22
	药剂师	170	2.29
适应证(前 10)	类风湿关节炎	1 711	23.00
	斯蒂尔病*	953	12.81
	幼年特发性关节炎和幼年关节炎*	503	6.76
	心包炎*	189	2.54
	发热*	172	2.31
	自身炎症性疾病*	141	1.90
	痛风*	122	1.64
	冷卽淋相关的周期性综合症	121	1.63
	嗜血细胞综合症*	115	1.55
	心包疾病*	100	1.34
给药途径	sc	5 432	73.13
	iv(未注明)*	51	0.69
	经胎盘*	35	0.47
	po*	9	0.12
	im*	7	0.09
	静脉滴注*	3	0.04
	眼睛*	2	0.03
	未知	1 889	25.43

*超说明书用药。

* off-label-use.

2.3 不良事件风险信号

将 174 个不良事件信号分别按报告数和信号强度(ROR 的 95%CI 下限)分别进行排序,筛选出排名前 30 位的 PT,见表 5 和 6。

2.4 可疑不良反应

按信号强度进行排序,筛选出 PT 信号强度排名前 100 位,排除适应证偏倚、产品问题、社会环境、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作

表4 ANA不良事件PT累及的器官分类结果

Table 4 Organ classification results of adverse event PT of ANA

SOC	PT 信号/个	PT 报告数/例	构成比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	33	4 362	40.11
各类损伤、中毒及操作并发症	12	3 722	34.22
感染及侵染类疾病	39	1 477	13.58
各类检查	23	302	2.78
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	14	235	2.16
免疫系统疾病	5	169	1.55
皮肤及皮下组织类疾病	9	148	1.36
社会环境	1	118	1.08
产品问题	3	92	0.85
心脏器官疾病	3	57	0.52
代谢及营养类疾病	4	46	0.42
各种先天性家族性遗传性疾病	6	35	0.32
胃肠系统疾病	4	25	0.23
各种手术及医疗操作	6	24	0.22
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	19	0.17
肝胆系统疾病	2	14	0.13
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	2	11	0.10
各类神经系统疾病	2	8	0.07
耳及迷路类疾病	1	5	0.05
血液及淋巴系统疾病	1	4	0.04
血管与淋巴管类疾病	1	3	0.03

等与药物本身不良反应无关的信号,并与药品说明书进行对比,共挖掘出可疑不良反应67个。其中有29个为新的可疑不良反应,见表7。

2.5 剔除消费者和未知职业人员报告结果分析

剔除消费者和未知职业人员报告,得到专业人员报告2 123份,按照“1.4”描述方法再次进行分析。结果显示,女性患者1 239例(58.36%),男性患者764例(35.99%);报告数量前5的国家是美国、法国、加拿大、西班牙、英国,最多的为美国(734例);排名前10的适应证中有8种超适应证用药情况(38.71%);共有5种超给药途径用药情况(3.8%)。

ANA相关不良信号共累及23个SOC,PT报告数前5的SOC分别为全身性疾病及给药部位各种反应(711例)、各类损伤、中毒及操作并发症(604例)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(256例)、感染及侵染类疾病(227例)、各类检查(203例);报告数最多的PT为超说明书使用(572例)及注射部位各种反应(307例),与剔除报告之前一致。

3 讨论

3.1 ANA相关不良事件报告基本情况

研究结果显示,ANA的不良事件报告数量与性

别相关,在ANA已知性别的报告中,女性报告数多于男性,提示ANA在应用于女性患者时更应警惕不良事件的发生。从报告年龄来看,发生不良事件人群的年龄主要集中在18~64岁,但本研究中尚有3 668例报告年龄未知,可能会对结果造成一定的影响。

报告数排名前5的国家分别是美国、法国、加拿大、英国、西班牙,上报数量最多的国家为美国,可能与数据库开发商所在国家、ANA在各国上市时间、药品原研国以及各国人民对药品不良反应的认识、普及和重视程度有关。

从适应证和给药途径来看,ANA存在较多的超说明书用药情况。在排名前10的适应证中,出现了8种说明书上未注明的适应证,包括斯蒂尔病等;IL-1 α 和IL-1 β 可以促进炎症性疾病的发生发展,从而介导多种炎症性疾病,ANA作为其受体拮抗剂,已被证明对多种说明书之外的疾病有效并得到了指南和专家共识的推荐^[6-9]。ANA说明书上批准的给药途径为sc,而本研究结果显示还存在其他给药途径。有研究表明,当需要高剂量药物或患者有皮下水肿、严重血小板减少症或神经系统受损伤时,iv

表 5 ANA 不良事件报告排序(按 a 值排序)
Table 5 Sequencing of adverse event reports of ANA (sorting by a-value)

SOC	PT	a	ROR95%CI 下限	BCPNN IC025 值
各类损伤、中毒及操作并发症	超说明书使用	2 485	7.32(7.02~7.63)	2.76(1.09)
	产品漏用问题	790	8.11(7.55~8.70)	2.98(1.31)
	挫伤	145	3.24(2.75~3.81)	1.69(0.02)
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛	889	7.18(6.72~7.68)	2.80(1.14)
	注射部位红斑	609	11.42(10.53~12.38)	3.48(1.81)
	注射部位瘙痒	468	16.41(14.97~17.99)	4.00(2.34)
	注射部位反应	395	12.98(11.75~14.34)	3.67(2.00)
	注射部位荨麻疹	295	29.62(26.38~33.26)	4.85(3.18)
	注射部位皮疹	282	22.35(19.86~25.15)	4.45(2.78)
	注射部位肿胀	282	8.84(7.86~9.94)	3.12(1.46)
	注射部位瘀青	271	8.31(7.37~9.37)	3.04(1.37)
	注射部位肿块	124	7.51(6.30~8.97)	2.90(1.23)
	注射部位发热	109	11.70(9.69~14.13)	3.53(1.87)
	炎症	85	3.68(2.98~4.56)	1.88(0.21)
	注射部位变色	58	10.84(8.37~14.04)	3.43(1.76)
	注射部位硬结	56	9.34(7.18~12.14)	3.21(1.55)
感染及侵染类疾病	COVID-19	410	4.88(4.43~5.38)	2.27(0.60)
	感染	274	4.23(3.75~4.76)	2.07(0.40)
	鼻窦炎	154	3.23(2.76~3.79)	1.69(0.02)
	蜂窝织炎	96	3.95(3.23~4.82)	1.97(0.31)
	带状疱疹	91	3.32(2.70~4.08)	1.73(0.06)
	病毒感染	65	4.35(3.41~5.55)	2.11(0.45)
	耳部感染	56	4.75(3.65~6.18)	2.24(0.58)
	局部感染	50	4.45(3.37~5.88)	2.15(0.48)
免疫系统疾病	嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	119	45.94(38.28~55.14)	5.48(3.81)
社会环境	日常活动自理能力丧失	118	5.49(4.58~6.57)	2.45(0.78)
各类检查	血清铁蛋白升高	56	22.70(17.43~29.56)	4.48(2.82)
	C 反应蛋白升高	56	3.26(2.51~4.24)	1.70(0.04)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节积血	58	37.86(29.18~49.13)	5.21(3.54)
皮肤及皮下组织类疾病	斑状皮疹	58	3.64(2.81~4.71)	1.86(0.19)

ANA 有重要的临床意义^[10]。推测 ANA 较多超说明书用药的情况可能与以上两方面原因有关,提示临床药师应严格把握其使用的安全、规范、合理性,医疗机构应做好 ANA 的超说明书用药管理。

3.2 ANA 相关 AE 累及 SOC 情况

IL-1 是自身炎症和自身免疫中的关键致病介质之一,包括 IL-1 α 和 IL-1 β 两种类型,它们有着相同的几乎存在于所有细胞上的受体 IL-1R1,可导致人体心、肺、大脑、关节等全身多个器官系统损伤和功能障碍,ANA 可竞争性阻断 IL-1 α 和 IL-1 β 与其受体的结合,影响 IL-1 信号传递,抑制炎症反应和免疫细胞的激活,调节免疫系统平衡,从而达到治疗目

的。结果显示,ANA 报告不良事件累及 Med 分类中的 21 个器官系统,可能与其作用机制涉及范围广泛相关。其中,全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵染类疾病的报告数较多、信号较强,与说明书中描写一致。

3.3 ANA 相关不良事件按报告数排序情况

按报告数对 PT 排序结果发现,全身性疾病及给药部位各种反应最多,主要是注射部位痛、红斑、瘙痒等反应。研究表明,ANA 相关的疼痛、过敏等注射部位反应与其载体成分中的缓冲液(柠檬酸盐)、表面活性剂(聚山梨酸酯 80)以及 pH 值(6.5)相关^[11]。临床经验表明,ANA 相关注射部位反应有即

表 6 ANA 不良事件报告排序 (按 ROR95%CI 下限排序)
Table 6 Sequencing of adverse event reports of ANA (sorting by ROR95%CI lower limit)

SOC	PT	a	ROR95%CI 下限	BCPNN IC025 值
皮肤及皮下组织类疾病	韦-克二氏病	3	484.78(133.41~1761.60)	8.54(6.71)
免疫系统疾病	自身炎症性疾病	15	192.45(112.66~328.76)	7.43(5.74)
	嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症	119	45.94(38.28~55.14)	5.48(3.81)
各种手术及医疗操作	浸润麻醉	3	173.14(52.63~569.54)	7.29(5.55)
肝胆系统疾病	慢性胆管炎	3	131.02(40.40~424.97)	6.92(5.20)
各类检查	非中和抗体阳性	3	134.66(41.47~437.31)	6.96(5.23)
	炎症标志物减少	5	128.26(51.59~318.87)	6.89(5.19)
	血清淀粉样 A 蛋白升高	5	82.45(33.57~202.53)	6.29(4.60)
	红细胞沉降率下降	5	41.23(16.97~100.16)	5.33(3.65)
	醛缩酶升高	5	40.81(16.80~99.14)	5.32(3.64)
	血清铁蛋白升高	56	22.70(17.43~29.56)	4.48(2.82)
	人抗嵌合体抗体阳性	3	16.16(5.18~50.39)	4.00(2.33)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	类脂性肺炎	5	82.45(33.57~202.53)	6.29(4.60)
	肺泡蛋白沉积症	10	39.91(21.31~74.75)	5.28(3.61)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	杵状指	11	55.05(30.18~100.41)	5.73(4.06)
	关节积血	58	37.86(29.18~49.13)	5.21(3.54)
心脏器官疾病	心包疾病	6	40.57(18.04~91.22)	5.31(3.63)
感染及侵染类疾病	耳部细菌感染	4	32.00(11.89~86.09)	4.97(3.29)
	体癣	5	19.38(8.02~46.80)	4.26(2.59)
	注射部位脓疱	3	18.29(5.86~57.09)	4.18(2.50)
	病毒性皮疹	3	16.49(5.29~51.42)	4.03(2.36)
	外阴脓肿	3	14.92(4.79~46.49)	3.89(2.21)
全身性疾病及给药部位各种反应	产品不耐受	3	30.49(9.73~95.55)	4.90(3.22)
	注射部位荨麻疹	295	29.62(26.38~33.26)	4.85(3.18)
	注射部位皮疹	282	22.35(19.86~25.15)	4.45(2.78)
	注射部位炎症	40	18.62(13.63~25.44)	4.20(2.53)
	注射部位瘙痒	468	16.41(14.97~17.99)	4.00(2.34)
	注射部位疤痕	19	15.41(9.81~24.22)	3.93(2.27)
	急腹症	15	75.07(44.73~126.00)	6.16(4.49)
各种先天性家族性遗传性疾病	喉软化	3	16.89(5.42~52.69)	4.06(2.39)

时和延迟两种类型,即时型有刺痛和灼烧的感觉,延迟型可表现为红斑、瘙痒、肿胀和疼痛(即炎症病变)等更严重的反应。患者发生注射部位反应的时间一般在开始治疗的第 1 周内,4 周内没有发生一般就不太可能发生;延迟反应可通过局部使用皮质类固醇或抗组胺药治疗,在绝大多数情况下,可在 2 个月内消失,即时注射部位反应可以通过在注射前后在注射部位放置冷敷袋几分钟并加热注射器和内容物至室温来减轻^[12]。提示医疗机构需加强对 ANA 操作人群的使用培训、考核,医务人员应做好注射部位反应的应对。

其次是各类损伤中毒及操作并发症。其中超说明书使用、产品漏用问题比较突出。产品漏用问题可能与 ANA 的注射部位反应相关,由于其半衰期较短,需每天注射,但 ANA 最难忍受的注射部位即时反应会令许多患者退出治疗^[12]。提示医务人员应提前告知患者发生此类反应的可能性,同时临床药师应对患者做好用药交代,例如建议交替注射部位、使用冷敷袋并加热注射器及内容物等来改善,帮助患者加强用药依从性。

3.4 ANA 与感染及侵染类疾病

FDA 说明书中明确表示 ANA 可能会降低抗感

表 7 本研究挖掘到的不良反应
Table 7 Adverse reactions mined in this study

SOC	PT(报告数)
心脏器官疾病	体位性心动过速综合征(4)*
胃肠系统疾病	急腹症(15)*、腹腔室隔综合征(3)*
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位荨麻疹(295)、注射部位皮疹(282)、注射部位炎症(40)、注射部位瘙痒(468)、注射部位疤痕(19)、局部反应(5)、注射部位超敏(16)、注射部位反应(395)、注射部位发热(109)、注射部位水肿(9)、注射部位红斑(609)、注射部位变色(58)、注射部位囊肿(26)、注射部位表皮剥脱(3)、注射部位硬结(56)、注射部位肿胀(282)、注射部位瘀青(271)、注射部位肿块(124)、注射部位刺激(46)、注射部位痛(889)、注射部位溃疡(3)
皮肤及皮下组织类疾病	韦-克二氏病(3)*、血管炎疹(3)*
各种先天性家族性遗传性疾病	喉软化(3)*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	杵状指(11)*、关节积血(58)*、关节强直(3)*、关节破坏(5)*
各类检查	非中和抗体阳性(3)、炎症标志物减少(5)、血清淀粉样 A 蛋白升高(5)、红细胞沉降率下降(5)*、醛缩酶升高(5)*、血清铁蛋白升高(56)*、人抗嵌合体抗体阳性(3)*、炎症标志物增加(31)、红细胞沉降率异常(17)*、血纤维蛋白原降低(5)*、C 反应蛋白降低(3)*、红细胞沉降率升高(46)*、身高低于正常(3)*、抗体检查阳性(7)、血清铁蛋白降低(6)*、C 反应蛋白异常(13)*
感染及侵染类疾病	耳部细菌感染(4)、体癣(5)*、注射部位脓疱(3)、病毒性皮疹(3)、外阴脓肿(3)*、偏肺病毒感染(3)、葡萄球菌性蜂窝织炎(3)、沙雷菌感染(3)*、沙门菌病(6)*、冠状病毒感染(24)、链球菌性咽炎(28)、细菌性鼻窦炎(3)、水痘(6)*、注射部位感染(8)、感染性关节炎(11)、细菌性关节炎(10)、病毒性胃肠炎(40)
肝胆系统疾病	慢性胆管炎(3)*、肝脾肿大(11)*
代谢及营养类疾病	体脂异常(3)*

*表示说明书中未出现的不良反应信号
* indicates adverse drug reaction signal not listed in package insert

染的能力,在关于 ANA 治疗 RA、NOMID、DIRA 的临床试验中均有感染事件发生,如蜂窝织炎、肺炎、关节感染等,本研究结果中均有显示,剔除消费者和未知职业人员报告后分析结果仍有显示。曾经有关于使用 ANA 后发生蜂窝织炎和细菌性皮下炎的报道,随后 ANA 使用被永久停止,研究者警示在免疫功能低下特别是同时使用皮质类固醇的患者中,应谨慎使用 ANA^[13]。水痘为本研究中新发现的可疑不良反应,Rigante 等^[14]曾报道 2 名患有自体炎症综合症的患儿在接受 ANA 治疗时感染水痘病毒,随后 2 名患者均使用了抗水痘静脉免疫球蛋白并在此期间停用 ANA,之后均没有经历与水痘自然病程相关的不良事件和并发症。提示医疗机构在对待感染性疾病及免疫功能低下的患者时应谨慎使用 ANA,做好感染性疾病的应对并应仔细监测水痘等传染病的最终发生情况。

3.5 ANA 与其他可疑 PT 信号

研究结果显示,ANA 可能导致肝胆系统疾病的 PT,且剔除消费者和未知职业人员报告后肝胆系统

PT 信号数变多。之前有报道表明肝脏相关不良事件与 ANA 有关,这些事件在斯蒂尔病患者和有易感因素(如肝酶升高史)的患者中更为常见^[3]。在表 7 的相关检查分类中,血清铁蛋白水平升高可见于感染性疾病、肝炎、肝硬化、炎症性疾病等^[15],纤维蛋白原水平下降可能与肝硬化、乙型肝炎等严重肝病患者肝脏合成功能下降有关^[16-17]。提示临床应用 ANA 时应警惕肝胆系统不良反应。

考虑到 ANA 适应症与免疫系统疾病、各种肌肉、骨骼、结缔组织疾病、感染及侵染类疾病部分 PT 症状相似,同时相关检查指标变化可能是由于 ANA 治疗的疾病本身引起,也可能是由于 ANA 发挥作用或者后续导致的感染影响,在临床应用时应加以判断。因此,在治疗感染性疾病、免疫系统疾病过程中,临床应认真甄别是否存在不良事件^[18]。

3.6 研究局限性

(1)上报国家多为欧美国家,亚洲较少,存在种族偏倚^[19]。(2)由于 FAERS 数据库为自愿填报系统且本研究上报人群中消费者居多,报告质量参差不

齐,故常存在上报数据缺失、漏报,患者实际临床信息缺失,难以排除其他风险因素等不足,不一定准确。(3)检测出的不良事件信号仅能表示药物与该不良事件在统计学上具有相关性,是否具有临床意义尚需进一步的临床试验进行探究。

本研究基于FAERS数据库,采用ROR法和BCPNN法挖掘ANA不良事件信号,利用更多真实世界的数据为其药品说明书的相关不良反应提供新的补充。在未来的临床应用中,应加强对ANA的临床规范化使用管理及超说明书用药管理,医务人员应协同患者克服注射部位反应,在临床应用时应应对实验室相关指标的变化加以判断,在对待感染性疾病及免疫功能低下患者时应谨慎使用ANA,同时应警惕肝胆系统相关不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] King A, Vail A, O'Leary C, et al. Anakinra in COVID-19: Important considerations for clinical trials [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(7): e379-e381.
- [2] McCarthy M W. Anakinra as a potential treatment for COVID-19 [J]. *Drugs Today*, 2023, 59(3): 107-112.
- [3] Vastert S J, Jamilloux Y, Quartier P, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease [J]. *Rheumatology*, 2019, 58(Suppl 6): vi9-vi22.
- [4] Imazio M, Andreis A, de Ferrari G M, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(9): 956-964.
- [5] Tufan A, Lachmann H J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(SI-2): 1591-1610.
- [6] Onel K B, Horton D B, Lovell D J, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 553-569.
- [7] 周煜, 宋红梅. 欧洲抗风湿病联盟及美国风湿病学会关于IL-1介导的自身炎症性疾病(CAPS、TRAPS、MKD和DIRA)诊疗指南解读 [J]. *协和医学杂志*, 2023, 9(2): 271-277.
- Zhou Y, Song H M. Interpretation on the 2021 EULAR/American college of rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2023, 9(2): 271-277.
- [8] 张俊梅, 邓江红, 檀晓华, 等. 儿童自身炎症性疾病诊断与治疗专家共识 [J]. *罕见病研究*, 2022, 1(3): 296-303.
- Zhang J M, Deng J H, Tan X H, et al. Experts consensus on diagnosis and treatment of Autoinflammatory Diseases [J]. *J Rare Dis*, 2022, 1(3): 296-303.
- [9] Amparo F, Dastjerdi M H, Okanobo A, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(6): 715-723.
- [10] Mehta P, Cron R Q, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: The use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(6): e358-e367.
- [11] Kaiser C, Knight A, Nordström D, et al. Injection-site reactions upon Kineret (anakinra) administration: Experiences and explanations [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(2): 295-299.
- [12] De Aramburu Mera T, Reguero Capilla M, Ochando Diez-Canseco M, et al. Recall injection-site reactions after treatment with anakinra [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2021, 31(3): 275-276.
- [13] Livory M, Wechsler J, Revuz J, et al. Wells' cellulitis and bacterial necrotizing cellulitis induced by anakinra [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2008, 135(12): 839-842.
- [14] Rigante D, Ansuini V, Berrettini A, et al. Exposition to chickenpox of two children with autoinflammatory syndromes under treatment with anakinra [J]. *Rheumatol Int*, 2008, 28(8): 793-796.
- [15] 雷小妹, 李守新. 血清铁蛋白检测在成人Still病诊断和治疗中的临床价值 [J]. *临床内科杂志*, 2006, 23(10): 667-669.
- Lei X M, Li S X. Clinical value of serum ferritin in the diagnosis and treatment of adult onset Still's disease LEI [J]. *J Clin Intern Med*, 2006, 23(10): 667-669.
- [16] 叶丝陶, 黄晓铨, 陈世耀. 血浆纤维蛋白原水平预测乙型肝炎肝硬化患者内镜治疗后食管胃静脉曲张再出血风险效能分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 392-395.
- Ye S T, Huang X Q, Chen S Y. Plasma fibrinogen level predicts gastroesophageal variceal rebleeding in patients with hepatitis B-induced liver cirrhosis after endoscopic treatment [J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(3): 392-395.
- [17] 苏小杰, 苏炳森, 杨桦. 纤维蛋白原与血常规检测在乙

- 型肝炎中的临床应用分析 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(17): 75-76.
- Su X J, Su B S, Yang H. Clinical application of fibrinogen and routine blood tests in hepatitis B [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2020, 14(17): 75-76.
- [18] 郑维思, 陈芮晶, 林静宜, 等. 基于FAERS数据库对帕利哌酮不良事件信号的检测与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2787-2791.
- Zheng W S, Chen R J, Lin J Y, et al. Signal detection and analysis of the adverse event induced by paliperidone based on FAERS database [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(24): 2787-2791.
- [19] 夏茹楠, 应婷, 梁海, 等. 基于FAERS数据库的阿昔替尼ADE信号挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2896-2900.
- Xia R N, Ying T, Liang H, et al. ADE signal mining and analysis of axitinib based on FAERS database [J]. China Pharm, 2023, 34(23): 2896-2900.

[责任编辑 袁永兵]