

基于 Openvigil 药物警戒数据分析网站的间质性肺疾病相关药物风险信号研究

芦小燕¹, 董昭兴^{1*}, 陈维^{2*}, 盛洁¹, 徐晓红¹ (1.宁波市第二医院, 浙江 宁波 315010; 2.浙江药科职业大学, 浙江 宁波 315100)

摘要: 目的 通过 Openvigil 药物警戒数据分析网站检测和评价引起间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)的药物不良事件的信号, 以期为临床安全用药提供参考。方法 在 Openvigil 药物警戒数据分析网站使用 OpenVigil 2.1-MedDRA-v24(data 2004Q1-2022Q3)在线分析系统, 对美国 FDA 不良事件报告系统 2004 年第 1 季度—2022 第 3 季度的数据进行分析: 提取 PT 为“interstitial lung disease”的数据, 查询 RxNav 网站进行商品名和药品通用名查询, 合并相同通用名药物, 重新计算合并后药品不良事件的相关数据及比例报告比(proportional reporting ratios, PRR)值、Chi_squared 值, 筛选 DE $\geq$ 30, PRR $>$ 2, Chi_squared $>$ 4 的条目, 药品比对 ATC 码进行分类, 形成旭日图, 对比 SIDER、药品说明书、国内外文献等分析药物不良事件信号真伪。结果 设定时段内, 美国 FDA 不良事件报告系统来源首要引起 ILD 不良事件的药品共计报告 113 854 例, 前 5 位引发 ILD 信号最强的系统依次是抗肿瘤及免疫调节剂(L)、消化系统及影响代谢药物(A)、全身用抗感染药(J)、心血管系统药物(C)、肌肉-骨骼肌系统药(M), 结合药品说明书、国际不良反应网站及国内外文献报道, 吉非替尼、比卡鲁胺、紫杉醇、阿法替尼、奥沙利铂、多西他赛、依维莫司、决奈达隆、他克莫司、伊马替尼、德喜曲妥单抗、复方磺胺甲恶唑、柳氮磺吡啶、地诺单抗、替吉奥、瑞巴派特为最可能引发 ILD 不良反应的药品。结论 通过 Openvigil 药物警戒数据分析网站进行药物不良事件信号挖掘, 通过严谨医学评价得出最有可能引发 ILD 不良反应的 16 个药品, 可为临床做好预警工作, 早期发现 ILD 并及时停药, 积极予以对症治疗, 以降低药源性不良反应的危害。

关键词: 间质性肺疾病; 药物风险; 药物不良事件信号; 数据挖掘

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)11-1536-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230425

引用本文: 芦小燕, 董昭兴, 陈维, 等. 基于 Openvigil 药物警戒数据分析网站的间质性肺疾病相关药物风险信号研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1536-1541.

Study of Drug Risks Signals Associated with Interstitial Lung Disease Based on the Openvigil Pharmacovigilance Analysis Website

LU Xiaoyan¹, DONG Zhaoxing^{1*}, CHEN Wei^{2*}, SHENG Jie¹, XU Xiaohong¹ (1.Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, China; 2.Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China)

ABSTRACT: ABSTRACT: OBJECTIVE To detect and evaluate adverse drug event(ADE) associated with interstitial lung disease(ILD) using the Openvigil pharmacovigilance data analysis website data, so as to provide references for safe clinical drug use. **METHODS** The Openvigil 2.1-MedDRA-v24 (data 2004Q1-2022Q3) online analysis system was used to analyze data from the US FDA Adverse Event Reporting System from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2022. Data with preferred terms(PT) as “interstitial lung disease” were extracted, and the RxNav website was queried for brand name and generic name searches. Duplicate generic drug names were merged, and the values of DE, De, dE, de, PRR, and Chi_squared were recalculated for the merged drugs. Entries with DE $\geq$ 30, PRR $>$ 2, and Chi_squared $>$ 4 were selected. Drug names were matched with ATC codes for classification and presented in a sunburst chart. The authenticity of the ADE signals was analyzed by comparing with SIDER, drug package inserts, and foreign and domestic literature. **RESULTS** During the specified time period, a total of 113 854 reports of drugs causing ILD were reported in the US FDA Adverse Event Reporting System. The top five systems that caused the strongest ILD signals were antineoplastic and immunomodulating agents(L), drugs affecting the gastrointestinal system and metabolism(A), systemic anti-infective drugs(J), cardiovascular system drugs(C), and drugs affecting the musculoskeletal system(M). Based on drug package inserts, the international adverse reaction database, and domestic and

基金项目: 国家自然科学基金项目(82170074); 浙江省医学会临床科研基金项目(第二批)(2020ZYC-B30); 中国科学院大学宁波华美医院“华美研究基金”(2021HMKY15); 宁波市呼吸系统疾病临床医学研究中心(甬科社〔2022〕80号)

作者简介: 芦小燕, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: ringsun2002@163.com *通信作者: 董昭兴, 男, 博士, 主任医师 E-mail: 2538287311@qq.com 陈维, 男, 博士, 教授 E-mail: david_7788@sina.com

foreign literature reports, gefitinib, biclutamide, paclitaxel, alaphatinib, oxaliplatin, docetaxel, everolimus, trastuzumab emtansine, tacrolimus, imatinib, denosumab, compound sulfamethoxazole, dapsone, denosumab, tegafur/gimeracil/oteracil, and ribavirin were identified as the most likely drugs to cause ILD adverse reactions. **CONCLUSION** ADE signals are explored using the OpenVigil drug surveillance data analysis website, and through rigorous medical evaluation, 16 drugs are identified as the most likely to cause ILD adverse reactions. This can provide early warning for clinicians to promptly detect and discontinue drugs, and actively provide targeted treatment, in order to reduce the harm of drug-induced adverse reactions.

KEYWORDS: interstitial lung disease; drug risk; adverse drug event signals; data mining

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)^[1]是一组主要累及肺间质、肺泡和(或)细支气管的异质性疾病,也称为弥漫性实质性肺疾病,临床主要表现为进行性加重的呼吸困难、限制性通气功能障碍伴弥散功能降低、低氧血症以及影像学上的双肺弥漫性病变,ILD可最终发展为弥漫性肺纤维化和蜂窝肺,导致呼吸衰竭而死亡。药物所致间质性肺疾病(drug-induced lung interstitial disease, DILD)^[2]是一组不同种类药物引起的弥漫性肺疾病,以肺泡、肺间质和肺小血管的炎症和纤维化为主要表现。不同药物引起ILD的发病率有所不同,大多数药物的剂量、疗程和肺脏毒性之间缺乏必然的联系,DILD的发病经常不可预见,故发病率常常被低估^[2]。DILD占有ILD的3%~5%左右,发病率为每年百万人口中4.1~12.4例^[3],其中抗肿瘤药物引发ILD占DILD的比例则高达23%~51%^[4]。由于DILD被视为严重不良事件,医务人员在临床实际工作中如能早期预警防范潜在的DILD,可能会阻止严重不良事件的进展和永久性变化^[5]。

DILD临床表现多样且无特异性,缺乏特异性的血清标志物,并且肺部组织病理类型与其他ILD相似,使其诊断比较困难,风险往往只有在这些药物获得上市许可后才会显现出来。若及时停药,大多数DILD是可逆的或不再进展。如果病情严重,可以根据肺组织病理特征应用糖皮质激素,若及时干预,预后良好^[2]。

本研究拟通过OpenVigil药物警戒数据分析网站研究引起ILD可能的药物,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil 2.1是一种新型的基于网络的药物警戒(药物不良事件)分析工具,网站(<https://openvigil.sourceforge.net>)包含美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)和德国的药物警戒数据库,该网站数据挖

掘特性包括高度可配置的搜索条件过滤器和输出过滤器,分析方法是不良事件信号检测中比较成熟的比例失衡测量法中的比例报告比(proportional reporting ratios, PRR)法和报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法,分析结果可在网络浏览器中查看、排序和筛选,或保存在统计软件包中作进一步分析。

1.2 数据提取

OpenVigil 2.1-MedDRA-v24 包含有美国FDA不良事件报告系统2004年第1季度—2022年第3季度的数据,在对应网页中的“Role of drug”选择“primary suspect”,表明发生ILD的首先怀疑用药;“Adverse event”搜索模块选择首选语“PT”,输入“interstitial lung disease”,数据展示和计算分别选择“Frequency”和“Frequentist_methods”,“Output format of query result”选择“Excel_CSV”,点击搜索。

1.3 数据比对处理

通过“1.2”选择“Frequentist_methods”后得到的“Excel_CSV”结果进行数据分列处理。RxNav网站进行商品名和药品通用名查询,合并相同通用名药物,重新计算合并后药品不良事件的相关数据及PRR值、Chi_squared值,筛选 $DE \geq 30$, $PRR > 2$, $Chi_squared > 4$ 的条目^[6]。

1.4 挖掘信号制作旭日图

在WHO ATC/DDD index网站查询各药物ATC码,根据某药物的解剖学治疗学及化学分类编码系统(anatomical therapeutic chemical classification system, ATC)码进行分组分类,依据该药物PRR值大小用Microsoft excel 2016做旭日图,以供可视化查看引起ILD药品分类情况。

1.5 挖掘信号评估

查看逸曜合理用药管理系统知识库中的药品说明书,整理出说明书中记载会引起ILD不良反应的药物;SIDER网站(SIDER Side Effect Resource(embl.de))的SIDER4.1版本搜索“Interstitial lung disease”,查看引起ILD的药物记录。PubMed

和中国知网查找挖掘到的信号, 对其进行评价。综合数据挖掘结果、药品说明书、不良反应网站及文献报道结果综合评价信号真伪。

2 结果

2.1 可疑致ILD不良事件频率高的药品

使用 OpenVigil 2.1 进行数据挖掘提取, 2004 年第 1 季度—2022 第 3 季度美国 FDA 不良事件报告系统来源首要引起 ILD 不良事件的药品共计报告 113 854 例, 前 20 名上报频率最高的药品见表 1。

表 1 2004 年第 1 季度—2022 第 3 季度 OpenVigil 2.1 来源美国 FDA 不良事件报告系统首要引起 ILD 不良事件上报频率前 20 名药品

Tab. 1 2004 Q1 to 2022 Q3 OpenVigil 2.1 List of top 20 drugs leading to the most frequent occurrence of ILD adverse events from the US FDA Adverse Event Reporting System

序号	上报例数/例	药品名称	PRR(χ^2)
1	2 252	甲氨蝶呤	4.811(4 939.016)
2	1 693	氢化泼尼松	8.614(7 728.479)
3	1 450	泼尼松	3.929(2 449.936)
4	1 142	那武单抗	12.321(7 238.438)
5	1 027	紫杉醇	10.345(6 589.091)
6	996	环磷酰胺	6.482(3 885.331)
7	970	利妥昔单抗	6.562(3 834.479)
8	945	氨氯地平	2.259(478.011)
9	894	依那西普	1.221(19.139)
10	858	卡铂	8.583(4 344.212)
11	825	帕博利珠单抗	14.434(6 972.835)
12	805	对乙酰氨基酚	9.904(8.358)
13	803	羟氯喹	6.147(2 609.417)
14	799	阿达木单抗	1.377(42.256)
15	791	阿霉素	12.003(482.917)
16	741	胺碘酮	26.493(74.404)
17	725	多西他赛	10.162(1 303.968)
18	715	氟尿嘧啶	6.063(8.139)
19	712	柳氮磺吡啶	37.260(1 058.126)
20	686	贝伐珠单抗	7.447(974.097)

2.2 数据挖掘结果

使用 OpenVigil 2.1 网站提供数据, 提取可能导致 ILD 表现的药物不良事件的药物信号, 共有 237 种药物符合搜索纳入条件, 数据处理过程及分步结果见图 1。筛选所得药物根据其 ATC 码进行分类, 个别药品有多个 ATC 码, 选说明书中第一个适应证对应的 ATC 码。形成可视化旭日图见图 2, 内圈显示代码的第一级, 即解剖主要组(例如 L 代表抗肿瘤和免疫调节剂); 中间的圆圈显示了根据第 3 级治疗/药理学亚组进行的分组; 外圈显示属于该组的单个药物, 每个切片的宽度是相对的 PRR 值, 切片越大, 表明信号越不成比例, 可直观反映各类药物引发 ILD 的可能性大小。ATC 分

类系统累积 PRR 值见图 3, 前 5 位引发 ILD 信号最强的系统依次是抗肿瘤及免疫调节剂(L)、消化系统及影响代谢药物(A)、全身用抗感染药(J)、心血管系统药物(C)、肌肉-骨骼肌系统药(M)。根据数据挖掘 PRR 值排序, 得到可疑引发 ILD 信号最强前 10 药品目录见表 2。

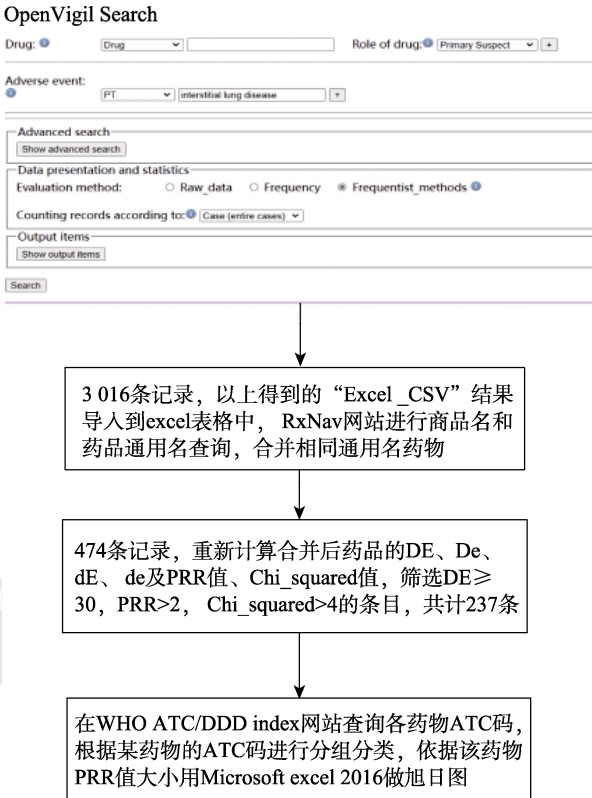


图 1 OpenVigil 2.1 来源数据处理过程及结果

Fig. 1 Process and results of data processing from OpenVigil 2.1

2.3 信号评估结果

逸曜合理用药管理系统知识库中的药品说明书, 描述为“间质性肺炎”“间质性肺疾病”“肺纤维化”等不良反应的药品共有 76 个药品。SIDER4.1 检索“Interstitial lung disease”, 查看引起 DILD 的药物共有 60 个药品。综合 OpenVigil 2.1 数据挖掘结果和药品说明书、SIDER4.1 搜索结果, 引发 ILD 信号最强前十的可疑药品目录(表 2)中最可能引发 ILD 不良事件的药品为德喜曲妥珠单抗、复方磺胺甲恶唑、柳氮磺吡啶、地诺单抗、替吉奥、瑞巴派特; 数据挖掘信号有统计学意义且说明书、SIDER4.1 及文献均有提及引起 ILD 不良事件的药品是吉非替尼、比卡鲁胺、紫杉醇、阿法替尼、奥沙利铂、多西他赛、依维莫司、决奈达隆、他克莫司、伊马替尼, 见表 3。

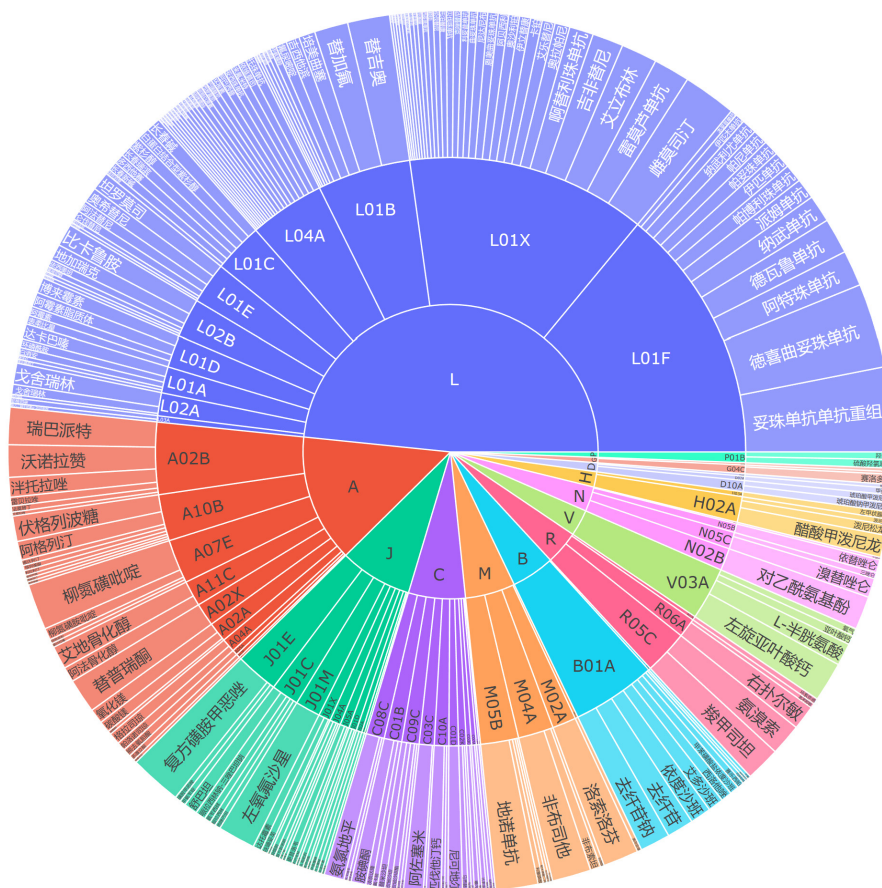


图 2 ATC 分类分组的可疑引发 ILD 药物的旭日图
Fig. 2 Sunburst diagram of suspected drugs ILD grouped by ATC

表 2 引发 ILD 信号最强前 10 的可疑药品
Tab. 2 Top ten suspected drugs with the strongest ILD signal

药品名称	上报例数	PRR(χ^2)	是否说明书提及	SIDER	是否文献报道	ATC 分类
德喜曲妥珠单抗	161	70.026(6 440.914)	否	否	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
雌莫司汀	48	44.421(1 484.635)	否	否	否	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
复方磺胺甲恶唑	541	43.384(3 878.329)	否	否	是	全身用抗感染药(J)
柳氮磺吡啶	712	37.26(1 058.126)	是	否	是	消化系统及影响代谢药物(A)
地诺单抗	52	35.359(1 400.747)	否	否	是	肌肉-骨骼肌系统药(M)
替吉奥	90	34.944(1 383.347)	否	否	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
左旋亚叶酸钙	153	33.242(3 672.025)	否	否	否	杂类药物(V)
非布司他	80	32.347(1 939.96)	否	否	否	肌肉-骨骼肌系统药(M)
左氧氟沙星	170	31.232(848.093)	否	否	否	全身用抗感染药(J)
瑞巴派特	117	31.089(4 606.79)	否	否	是	消化系统及影响代谢药物(A)

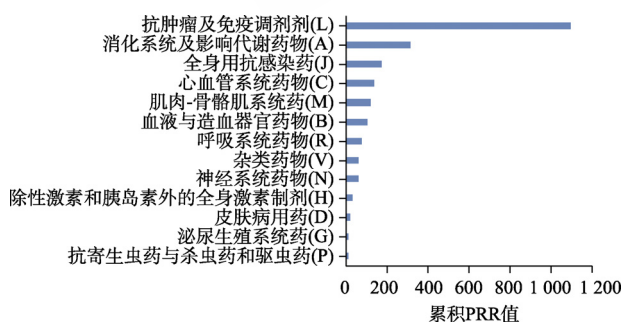


图 3 各 ATC 分类系统可疑引发 ILD 信号的累积 PRR 值
Fig. 3 Cumulative PRR value of suspiciously triggered ILD signals in each ATC classification system

3 讨论

近年来,随着越来越多的新药研发并投入临床使用,有关 DILD 的报告逐年增多,严重的 DILD 最终会导致呼吸衰竭而死亡。医务人员对此类疾病的认识仍远远不及对药源性肝肾功能损害的认识,若能做出早期诊断,将有益于患者临床情况的改善^[7]。

国外很早就开始研究对自发呈报系统中药物不良事件进行检测的方法,但检测方法种类较多且各有不同特点^[8],目前尚无信号检测方法的标准^[9]。

表 3 综合 Openvigil 2.1 信号挖掘、药品说明书、SIDER4.1 引发 ILD 药品列表

Tab. 3 Drug list induced ILD of Openvigil 2.1 signal mining, drug instructions, and SIDER4.1

药品名称	上报例数	PRR(χ^2)	是否说明书提及 ILD	是否 SIDER4.1 提及引起 ILD	是否文献报道	ATC 分类
吉非替尼	291	25.808(4 458.406)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
比卡鲁胺	257	18.683(1 869.519)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
紫杉醇	1 027	10.345(6 589.091)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
阿法替尼	65	9.761(446.769)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
奥沙利铂	568	8.883(3 128.79)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
多西他赛	725	10.162(1 303.968)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
依维莫司	524	6.952(1 893.902)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
决奈达隆	65	5.156(173.244)	是	是	是	心血管系统药物(C)
他克莫司	156	3.047(335.237)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)
伊马替尼	225	2.588(60.689)	是	是	是	抗肿瘤及免疫调节剂(L)

Openvigil 药物警戒分析网站使用比例失衡法中的 ROR 法、PRR 法挖掘得到的信号具有良好的一致性,然而数据挖掘仅作为一种可疑信号的发现过程,产生的阳性信号是不具有生物学意义的数值,仅表明数据库中的药物与不良事件之间存在统计学关联,而不能说明必然的因果关系^[10],需要经过严谨的医学评估来进行信号评价^[11]。

表 1 中致 ILD 上报频率最高的 20 种药品中,根据比例失衡法中 MHRA 信号检测标准^[12]: $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$,可排除依那西普、阿达木单抗。表 2 中根据数据挖掘结果得到引发 ILD 信号最强前 10 的可疑药品,经过药品说明书查看、国外不良反应网站查找比对、国内外文献库搜索,仅柳氮磺吡啶药品说明书^[13]中描述 ILD 为不常见或罕见不良反应,6 个药品有致 ILD 相关文献报道。相关研究表明,首个针对 HER2 低表达的靶向药物德喜曲妥珠单抗 $5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 用于 944 例患者治疗,ILD 发生率为 12.2%,中位发生时间为 5.5 个月^[14]; Yuzurio 等^[15]在 2010 年报道了 10 例基础弥漫性肺部疾病患者在给予复方磺胺甲恶唑治疗后,有 8 例在 14 d 内 CT 扫描发现肺部异常,排除其他原因后怀疑是复方磺胺甲恶唑引起的 ILD;地诺单抗^[16]、替吉奥^[17]及瑞巴派特^[18]均有引起 ILD 的病例报道。表 2 中的雌莫司汀、左旋亚叶酸钙、左氧氟沙星则可认为是假阳性信号,但在临床应用时也应特别关注 ILD 的发生可能。

2018 年英国 1 项系统评价^[3]分析总结了常见的引发药源性 ILD 的药物种类:抗肿瘤药物是导致 DILD 的主要原因,占病例总数的 23%~51%,其次是缓解疾病的抗风湿药物(6%~72%)、抗菌药物(6%~26%)、非甾体抗炎药(0%~23%)、精神科药物(0%~9%)和抗心律失常药(0%~9%)。本研究结果发现,引起 ILD 信号的可疑药品按照 ATC 分类,

前 3 位分别是抗肿瘤及免疫调节剂、消化系统及影响代谢药物、全身用抗感染药物,与以上研究结果较为一致。

表 3 综合了数据挖掘信号强度、药品说明书及文献报道结果,罗列出了最有可能引发 ILD 的 10 种药品,包括 9 种抗肿瘤药物和 1 种心血管系统用药,引起 ILD 的机制均不明确。有研究^[19]认为多西他赛引起 ILD 与过敏反应有关,可能是 T 细胞介导的细胞毒性反应造成。谷胱甘肽是人体肺内一种重要的小分子抗氧化剂,对氧化剂介导的肺部疾病具有保护作用,奥沙利铂^[20]可能导致患者谷胱甘肽耗竭,导致肝窦阻塞、内皮损伤以及静脉周围纤维化而致 ILD。EGFR-TIK 如吉非替尼、阿法替尼引起 ILD 机制可能是药物直接在肺内代谢造成肺毒性损害,也可能是药物引起的免疫反应^[21]。依维莫司、他克莫司、比鲁卡胺、伊马替尼致 ILD 机理类似,可能是直接的肺泡毒性和免疫介导的毒性^[22-24]。胺碘酮可蓄积于肺脏细胞溶酶体中,阻断内源性磷脂循环,引起磷脂在肺泡巨噬细胞和 II 型上皮细胞的沉积并纤维化,导致过敏性肺炎、间质或纤维化性肺炎以及小支气管腔闭塞^[25],然而在 SIDER4.1 网站中并没有胺碘酮引发 ILD 的记录,故胺碘酮在表 3 中未予纳入,而决奈达隆作为胺碘酮的类似物,化学结构类似,可能有类似致 ILD 作用机理^[26],在 SIDER4.1 网站中有上市后引发 ILD 的记录。

本研究存在着一定的局限性:首先,数据挖掘得到的药物信号不能说明药物-不良事件有必然的因果关系;其次,FAERS 数据库是自发呈报数据库,产生于真实世界临床用药环境,可能存在多种来源的报告偏倚^[27-28],并受到多种混杂因素的影响,使本研究结果存在一定偏倚^[29];本研究在评估挖掘信号真伪时除了依据药品说明书、

文献报道,在结合不良反应网站进行评估时选用了SIDER4.1,而在该网站收录引发ILD的药品仅60个,评价上可能存在一定偏倚。尽管如此,使用成熟的Openvigil药物警戒分析网站进行药品不良事件信号检测成本低,能够快速从海量数据中挖掘出有意义的信息,结合严格的医学评估对信号进行评价,可为后续临床医学、药学、流行病学等多个学科的相关研究提供信息支持,不失为一种便捷有效的方法^[30]。

综上所述,本研究通过Openvigil药物警戒分析网站对真实世界数据(FAERS数据库)进行信号挖掘,较全面地展示了引发ILD的药物安全信号,特别是抗肿瘤药物在临床使用中,要警惕患者咳嗽、呼吸困难、发烧和/或任何新的或恶化的呼吸道症状,定期CT检查,尽早识别风险,进行适当干预,避免药物的肺毒性进展成永久性伤害。

REFERENCES

- JIANG H D, CHEN B. Interstitial lung disease revisited[J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2021, 101(20): 1453-1457.
- YE Q. Identify interstitial lung disease caused by drugs[J]. Chin J Tuberc Respir Dis(中华结核和呼吸杂志), 2017, 40(10): 723-725.
- SKEOCH S, WEATHERLEY N, SWIFT A J, et al. Drug-induced interstitial lung disease: A systematic review[J]. J Clin Med, 2018, 7(10): 356.
- CONTE P, ASCIERTO P A, PATELLI G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: Expert opinion on diagnosis and treatment[J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100404.
- MATSUMOTO K, NAKAO S, HASEGAWA S, et al. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database[J]. SAGE Open Med, 2020(8): 2050312120918264.
- BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4421-4431.
- WANG X F, ZHANG Y J, XIA G G. Drug-induced interstitial lung diseases[J]. Adverse Drug React J(药物不良反应杂志), 2012, 14(4): 224-227.
- BIHAN K, LEBRUN-VIGNES B, FUNCK-BRENTANO C, et al. Uses of pharmacovigilance databases: An overview[J]. Therapie, 2020, 75(6): 591-598.
- LI Y Y, ZHANG Y, SHEN A Z. Research progress in adverse drug reaction signal detection methods based on spontaneous reporting system[J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2015, 19(7): 1233-1236.
- PAN L Y. Research on the safety of antineoplastic drugs based on trigger and data mining[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2019.
- ZHANG X L, XIA J. Discussion on safety signal and signal management in pharmacovigilance[J]. Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志), 2012, 21(2): 90-94.
- ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2016, 18(6): 412-416.
- 柳氮磺吡啶肠溶片中文说明书[Z]. 20210112 版本. 上海信谊天平药业有限公司.
- European Medicines Agency. Enhertu (trastuzumab deruxtecan). Summary of Product Characteristics[K/OL]. (2021-05-13). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf.
- YUZURIO S, HORITA N, SHIOTA Y, et al. Interstitial lung disease during trimethoprim/sulfamethoxazole administration[J]. Acta Med Okayama, 2010, 64(3): 181-187.
- RUIZ A C, CARRASCOSA M F, CONCHA S T, et al. Interstitial lung disease in a patient treated with denosumab[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2019, 6(7): 001131.
- YANG X X, SUN Y P, XUE Q S, et al. Severe interstitial lung disease induced by S-1: A case report and literature review[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2018, 21(11): 1361-1363, 1367.
- YANG B R, LEE J Y, KIM M G. The risk of pulmonary adverse drug reactions of rebamipide and other drugs for acid-related diseases: An analysis of the national pharmacovigilance database in South Korea[J]. J Dig Dis, 2022, 23(2): 118-123.
- GRANDE C, VILLANUEVA M J, HUIDOBRO G, et al. Docetaxel-induced interstitial pneumonitis following non-small-cell lung cancer treatment[J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(9): 578-581.
- WANG X F, LIU Y Q, GAO H, et al. Case analysis on interstitial lung disease induced by oxaliplatin[J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2022, 22(10): 1268-1272.
- HUANG J, MENG L, YANG B, et al. Safety profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4803.
- WANG J, ZHANG T T, ZHANG C Y, et al. Research progress on the everolimus-related interstitial lung disease[J]. Mod Oncol(现代肿瘤学), 2019, 27(20): 3743-3745.
- YAO F. Interstitial pneumonia induced by bicalutamide[J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2019, 21(4): 313-314.
- REN N N, LEI X J, REN W R, et al. Diagnosis and treatment of imatinib-induced interstitial lung disease and literatures review[J]. Int J Blood Transfus Hematol(国际输血及血液学杂志), 2018, 41(2): 116-120.
- FAN C, WANG Y. Amiodarone-related pulmonary interstitial fibrosis[J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2010, 12(4): 282-284.
- HERNÁNDEZ VOTH A R, CATALÁN J S, BENAVIDES MAÑAS P D, et al. A 73-year-old man with interstitial lung disease due to dronedarone[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(2): 201-202.
- ALVAREZ Y, HIDALGO A, MAIGNEN F, et al. Validation of statistical signal detection procedures in EudraVigilance post-authorization data[J]. Drug-Safety, 2010, 33(6): 475-487.
- DENG H J, LIANG L, CHEN Y, et al. Mining and analysis of cardiac adverse events and death cases of epidermal growth factor receptor inhibitors based on FAERS database[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2023, 32(8): 858-864.
- CHEN Q Y, LI Y M, ZHANG Y. Analysis and study of adverse reactions of sodium-glucose cotransporter-2 based on FAERS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(14): 1729-1733.
- WU B, XIAO G R, LUO M, et al. Data mining and safety analysis of drugs for novel coronavirus pneumonia treatment based on FAERS: α -interferon[J]. Her Med(医药导报), 2020, 39(4): 492-497.

收稿日期: 2023-02-20
(本文责编: 陈怡心)