

基于 FAERS 对阿利西尤单抗不良事件的分析研究

陈琪莹, 李毅敏, 张吟* (福建医科大学附属第二医院药学部, 福建 泉州 362000)

摘要: 目的 通过挖掘美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)中关于阿利西尤单抗的警戒信号, 探讨该药潜在的不良反应, 为临床安全用药提供依据。方法 检索 FAERS 数据库中有关阿利西尤单抗的不良事件, 检索时限为 2015 年第 3 季度—2019 年第 4 季度共 18 个季度, 采用报告比值比法与比例报告比值比法同时进行检测, 获取该药的警戒信号。结果 经过多重筛查, 报告比值比法与比例报告比值比法获得的信号完全重叠共计 41 个, 其中有 28 个不良事件信号说明书未收录。阿利西尤单抗较强的信号主要集中在肌痛、肌肉痉挛、流感、注射部位反应等, 系统器官分类及信号个数最多的主要集中在肌肉骨骼和结缔组织疾病、神经系统疾病及感染和侵袭等, 同时也挖掘出该药可能引起神经感知功能障碍、血糖升高等警戒信号。通过对性别、年龄差异相关不良事件进一步分析, 其中有性别差异的高危信号共 11 个, 男性患者应警惕血肌酐磷酸激酶升高、肌无力等; 女性患者应警惕尿路感染、注射部位反应等。有年龄差异的高危信号共 16 个, 非老年患者应警惕血肌酐磷酸激酶升高、转氨酶升高等; 老年患者应警惕言语障碍、步态障碍等。结论 利用 FAERS 进行警戒信号挖掘可较全面深入地分析研究阿利西尤单抗上市后的不良事件, 进而有效地降低临床用药风险。

关键词: 阿利西尤单抗; 波立达; 比例失衡法; 不良事件; 数据挖掘

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)18-2256-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.011

引用本文: 陈琪莹, 李毅敏, 张吟. 基于 FAERS 对阿利西尤单抗不良事件的分析研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2256-2261.

Analytical Study of Adverse Events of Alirocumab Based on FAERS

CHEN Qiying, LI Yimin, ZHANG Yin* (Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the potential adverse event of alirocumab by digging the warning signals of this drug in FDA adverse event reporting system(FAERS) and to provide a basis for clinical safe medication. **METHODS** The FAERS database was searched for adverse events on alirocumab, the search time limit is from the 3rd quarter of 2015 to the 4th quarter of 2019, a total of 18 quarters, the reporting odds ratio and proportional reporting ratio were used to detect at the same time to obtain the warning signs of the drug. **RESULTS** After multiple screening, the signals obtained by the ROR and the PRR completely overlapped a total of 41 signals and which 28 adverse events were not appear in the specification. The strong signal of alirocumab mainly concentrated in myalgia, muscle spasm, influenza, injection site reaction, etc. The system organ classification involved the most signals mainly in musculoskeletal and connective tissue disorders, nervous system disorders, and infections, etc. At the same time, it was also discovered that the drug may cause nerve perception dysfunction and increased blood glucose and other warning signs. Through further analysis of the adverse events related to gender and age differences, there were 11 high risk signals with gender differences. Male patients should be alert to increased blood creatine phosphokinase, muscle weakness, etc; female patients should be alert to urinary tract infections, injection site reactions, etc. There were 16 high risk signals with age differences. Non-elderly patients should be alert to increased blood creatine phosphokinase, increased hepatic enzyme, etc; elderly patients should be alert to dysphonia gait disturbance, etc. **CONCLUSION** The use of FAERS for warning signals mining can comprehensively and deeply analyze the adverse events after the listing of alirocumab, and then effectively reduce the risk of clinical medication.

KEYWORDS: alirocumab; praluent; measure of disproportionality; adverse events; data mining

阿利西尤单抗注射液(商品名: 波立达; 厂家: 赛诺菲)是一种用于预防动脉粥样硬化及治疗原发性高胆固醇血症和混合性血脂异常, 以降低低密度

脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平的单克隆抗体, 作为全球第 2 款前蛋白转化酶枯草溶菌 9(proprotein convertase subtilisin/

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2020J01213)

作者简介: 陈琪莹, 男, 药师 Tel: (0595)26655230 E-mail: 375602536@qq.com
Tel: (0595)26655070 E-mail: zyin1973@163.com

*通信作者: 张吟, 女, 博士, 副教授, 主任药师

kexin type9, PCSK9)抑制剂,通过抑制 PCSK9 的活性而发挥调节血脂的作用^[1]。目前降低 LDL-C 的药物大部分为他汀类,但该类药会激活甾醇调节元件结合蛋白 2,进而使低密度脂蛋白胆固醇受体(low density lipoprotein cholesterol receptor, LDLR)和 PCSK9 活化,PCSK9 的高表达则会增加肝脏对 LDLR 的降解作用,减弱机体对胆固醇的清除能力,导致 LDL-C 水平升高,这是他汀类药物的“矛盾效应”^[2-3];另一方面,他汀存在瓶颈效应,即增大剂量但获益并不增加^[4],这些因素进一步限制他汀的疗效。“2020 年版超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识”指出,中国人群对强化他汀治疗的耐受性及安全性相对欧美人群较差,因此对于超高危动脉粥样硬化性患者,建议尽早并长期进行降脂治疗,其中治疗方案就包括 PCSK9 抑制剂的单药或联合用药^[5]。

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测是评价药品上市后安全性的重要方法。在不良反应监测领域,自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)是主要的数据来源,通过对该数据进行挖掘,可及时发现潜在的 ADR^[6]。阿利西尤单抗于 2015 年 7 月 24 日获得美国 FDA 批准上市,于 2020 年 4 月 19 日在中国上市,由于上市时间较短,相关研究较少,目前尚无关于该药大型的安全性报道,因此本研究旨在通过数据挖掘技术,分析美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Events Reporting System, FAERS)中阿利西尤单抗自上市后的警戒信号,进一步探讨该药的安全性问题。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 2015 年第 3 季度—2019 年第 4 季度的药物不良事件(adverse drug event, ADE)报告数据,将 18 个季度中的患者信息、不良事件和药物信息数据导入 MYSQL 软件,通过文档共有的 primaryid 字段建立映射关系后进行数据整理和清洗,搜索阿利西尤单抗通用名“Alirocumab”“Alirocumab prefilled pen”“Alirocumab prefilled syringe”及商品名“Praluent”,获得首要怀疑(preferred terms, PT)不良事件 44 894 例及性别和年龄的相关数据。

1.2 方法

比例失衡法用于检测 ADE 信号,该方法基于四表格法, a 代表目标药物的目标 ADE; b 代表目

标药物的其他 ADE; c 代表非目标药物的目标 ADE; d 代表非目标药物的非目标 ADE^[7]。本研究采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法同时进行检测,公式如下:

$$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR \pm 1.96)} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$95\%CI = e^{\ln(PRR \pm 1.96)} \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

在一个包含了所有不良事件报告的数据库,当频次(a) ≥ 3 且 95%CI(下限) >1 ,则代表产生了一个信号,提示目标药物与可疑 ADE 存在统计学关联而非偶然因素所致,且信号值越强则表示目标药物与可疑 ADE 的相关性越大^[8]。

1.3 数据处理

ROR 及 PRR 法均有很高的灵敏性,在上报数据较少的情况下易出现假阳性信号。为了得到信号较强、频次较高且具有参考价值的 ADE^[9-10],首先通过合并同名、排除明显无参考价值的 ADE,筛选 $a \geq 75$ 的 PT^[11]合计 71 个,接着排除无法判断的 ADE(如心脏疾病等)、与原发疾病相关的 ADE(如 LDL-C 升高等),最后排除 95%CI(下限) ≤ 1 的 ADE(如血压升高、恶心呕吐等),共获得 41 个警戒信号。

2 结果

2.1 ADE 基本信息

将挖掘的 41 个信号按《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中的系统器官分类进行分类排序。基本信息见表 1。

2.2 性别与年龄差异

目前大多数早期的药物临床试验均以男性受试者为主,而女性受试者往往不足,主要考虑药物对女性的生育能力可能产生影响而持谨慎态度,但由于体质指数、激素水平及药物代谢酶种类的不同,有些 ADR 却可能出现性别差异^[12-13],因此在性别上存在差异的 ADR 很难被发现。Yu 等^[14]对 FAERS 数据库中常见的 668 种药物进行检测,发现 307 种存在性别差异。另有报道指出,

表 1 阿利西尤单抗不良事件的基本信息

Tab. 1 Basic information on adverse events to alirocumab

SOC 分类	首要 ADE	频次(<i>a</i>)	ROR	ROR 的 95%CI 下限	PRR	PRR 的 95%CI 下限	说明书是否收录
肌肉骨骼和结缔组织疾病	肌痛	1 391	10.93	10.35	10.16	10.07	否
	肌肉痉挛	920	6.09	5.70	5.98	5.60	否
	肌无力	251	2.85	2.52	2.84	2.51	否
	关节痛	793	2.66	2.48	2.62	2.45	否
	肌肉骨骼疼痛	268	2.40	2.13	2.39	2.12	否
	背痛	389	2.04	1.85	2.03	1.83	否
	颈痛	88	2.00	1.62	2.00	1.62	否
	肌肉骨骼僵硬	119	1.76	1.47	1.76	1.47	否
	胸痛	200	1.55	1.35	1.55	1.35	否
神经系统疾病	言语障碍	107	3.01	2.49	3.01	2.49	否
	记忆障碍	295	1.78	1.59	1.77	1.58	否
	触觉减退	129	1.50	1.26	1.50	1.26	否
	感觉异常	471	1.49	1.36	1.48	1.35	否
	头晕	472	1.21	1.11	1.20	1.10	否
	头痛	585	1.15	1.06	1.14	1.05	否
感染和侵染	流感	999	7.74	7.27	7.59	7.13	是
	鼻咽炎	666	2.51	2.33	2.48	2.30	是
	支气管炎	141	1.98	1.68	1.98	1.67	是
	鼻窦炎	148	1.74	1.48	1.74	1.48	是
	尿路感染	163	1.21	1.04	1.21	1.04	否
皮肤和皮下组织疾病	瘙痒	660	3.28	3.03	3.23	3.00	是
	皮疹	538	1.79	1.64	1.77	1.63	是
	荨麻疹	191	1.66	1.44	1.65	1.44	是
	红斑	242	1.51	1.33	1.51	1.33	是
胃肠系统疾病	腹泻	656	1.29	1.20	1.28	1.18	否
	腹胀	104	1.30	1.08	1.30	1.08	否
试验检查	血肌酐磷酸激酶升高	79	4.19	3.36	4.19	3.36	否
	转氨酶升高	75	1.73	1.38	1.73	1.38	否
呼吸道、胸部和纵膈腔疾病	口咽痛	282	3.72	3.31	3.71	3.30	是
	咳嗽	518	2.38	2.18	2.36	2.17	是
精神疾病	精神状态混乱	143	1.22	1.03	1.22	1.03	否
免疫系统疾病	过敏反应	207	1.50	1.31	1.50	1.31	是
	外围肿胀	184	1.17	1.01	1.17	1.01	是
代谢和营养失调	血糖升高	194	1.27	1.11	1.27	1.10	否
伤害、中毒和程序并发症	挫伤	171	2.17	1.87	2.17	1.87	否
一般疾病和用药部位的状况	注射部位反应	3 612	6.70	6.47	6.17	5.98	是
	疼痛	788	1.88	1.75	1.85	1.73	否
	胸部不适	123	1.71	1.43	1.71	1.43	否
	乏力	802	1.26	1.18	1.24	1.16	否
	衰弱	367	1.26	1.14	1.26	1.13	否
	步态障碍	205	1.25	1.09	1.25	1.09	否

特别是在心血管用药方面的 ADR 明显存在差异,例如部分钙通道拮抗剂-氨氯地平在女性中表现出更高的水肿发生率;血管紧张素转换酶抑制剂在女性中表现出更高的咳嗽发生率^[15], IDEAL 试验

表明他汀类药物引发肌痛的比率女性高于男性^[16]。因此,了解阿利西尤单抗 ADE 的性别差异对用药安全具有重要意义。同时老年患者随着生理功能的减退有可能改变药物代谢、药物疗效,与非老年

患者出现的 ADR 也可能存在不同^[17]，张智慧等^[18]的 meta 分析报告显示老年人使用辛伐他汀更容易发生肌肉骨骼系统的 ADR，且横纹肌溶解占多数。鉴于此，本研究对性别、年龄差异的相关 ADE 进一步研究，以便能更科学地指导患者合理用药，提高临床用药安全。

2.2.1 性别差异 通过排除缺失的报告获取阿利西尤单抗的上报数据，其中男性 16 435 例，女性 27 470 例，采用 ROR 法将上述的 41 个警戒信号分别进行性别相关的信号计算。当男性信号值与女性信号值之比>1.5 或者男性有产生信号而女性未产生信号则认为这些信号是男性的高危信号；而当女性信号值与男性信号值之比>1.5 或者女性有产生信号而男性未产生信号则认为这些信号是女性的高危信号^[12-13,16]。通过计算所得，性别差异的高危信号有 14 个，其中男性 8 个，女性 6 个。男性患者应注意血肌酐磷酸激酶升高、肌无力、转氨酶升高等；女性患者应注意挫伤、尿路感染、注射部位反应等。结果见表 2。

表 2 性别差异的高危信号

Tab. 2 High risk signals of gender differences

男性高危信号			女性高危信号		
不良事件	频次(a)	信号风险比	不良事件	频次(a)	信号风险比
血肌酐磷酸激酶升高	40	3.39	挫伤	128	2.13
肌无力	136	2.08	尿路感染*	120	2.00
转氨酶升高 [#]	34	1.80	注射部位反应	2 624	1.78
血糖升高 [#]	92	1.67	腹胀*	73	1.72
肌肉骨骼僵硬	59	1.65	外围肿胀*	125	1.47
胸部疼痛	96	1.54	头痛*	375	1.2
衰弱 [#]	168	1.43			
精神状态混乱 [#]	60	1.19			

注：[#]男性产生信号而女性未产生信号；*女性产生信号而男性未产生信号。

Note: [#]men generate signals but women do not; *women generate signals but men do not.

2.2.2 年龄差异 通过排除缺失的报告获取阿利西尤单抗的上报数据，其中非老年人(<65 岁)上报 12 283 例，老年人(≥65 岁)上报 23 711 例，采用 ROR 法将上述的 41 个警戒信号分别进行年龄相关的信号计算。年龄高危信号判定参照上述的性别高危信号标准。通过计算所得，年龄差异的高危信号有 16 个，其中非老年人 9 个，老年人 7 个。非老年人患者应注意转氨酶升高、血肌酐磷酸激酶升高、肌无力等；老年人患者则应注意言语障碍、步态障碍、颈痛等。结果见表 3。

表 3 年龄差异的高危信号

Tab. 3 High risk signals of age differences

非老年人高危信号			老年人高危信号		
不良事件	频次(a)	信号风险比	不良事件	频次(a)	信号风险比
转氨酶升高 [#]	29	4.05	言语障碍	71	2.28
血肌酐磷酸激酶升高	25	2.27	步态障碍*	123	1.78
荨麻疹	64	1.52	颈痛	58	1.70
鼻窦炎	54	1.45	衰弱*	212	1.66
过敏反应 [#]	62	1.44	精神状态混乱*	82	1.63
腹胀 [#]	37	1.43	外围肿胀*	105	1.44
血糖升高 [#]	56	1.20	头晕*	258	1.12
头痛 [#]	172	1.09			
尿路感染 [#]	50	1.04			

注：[#]非老年人产生信号而老年人未产生信号；*老年人产生信号而非老年人未产生信号。

Note: [#]non elderly people generate signals but elderly people do not; *elderly people generate signals but not elderly people.

3 讨论

阿利西尤单抗说明书收录的 ADR 分别为超敏反应、过敏性血管炎、上呼吸道体征和症状、瘙痒、荨麻疹、钱币样湿疹、注射部位反应^[19]，主要是一些过敏反应和注射剂型的常见反应。通过本研究获得的 ADE 信号涵盖了说明书中的所有 ADR，进一步说明了本研究的可靠性。药品上市前由于研究的局限性，例如样本量较少，观察周期较短等，一些迟发或罕见的 ADR 往往被忽视，通过对 SRS 数据库的挖掘，可以弥补药物安全性的不足。本研究共挖掘出说明书未收录的 ADE 信号有 28 个，其中 12 个(背痛、尿路感染、头痛、肌痛、头晕、肌肉骨骼疼痛、关节痛、乏力、肌肉痉挛、腹胀、腹泻及挫伤)则收录在同为 PCSK9 抑制剂的依洛尤单抗(商品名:瑞百安)的说明书中^[20]，这可能是该类药物的类反应，但需进一步验证。他汀类最常见的 ADR 是肌肉骨骼系统疾病，该类药在阻断 LDL-C 的同时也阻断辅酶 Q10 的合成；另一方面辅酶 Q10 依靠 LDL-C 转运，他汀在降低 LDL-C 的同时也影响辅酶 Q10 的运输，进一步加重肌肉疾病，而 PCSK 抑制剂同样具备降脂作用，因此可能影响辅酶 Q10 的转运而引发肌肉疾病，本研究也发现了 8 个关于肌肉骨骼和结缔组织疾病相关的警戒信号。Robinson 等^[21]的报道也指出与安慰剂对比阿利西尤单抗有更高的肌痛发生率(P=0.006)，这与本研究的结论一致。另一方面值得注意的是，本研究还挖掘出言语障碍、记忆障碍、感觉异常、触觉减退等神经感知功能障碍的

信号。目前研究表明, PCSK9 又称神经细胞凋亡调节转化酶 1, 虽然它主要存在于肝脏, 但在大脑也有存在, 在轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者的血浆及脑脊液中均有发现 PCSK9, 说明它与神经感知功能障碍有一定的关联^[22-23]。虽然 LDL-C 过高对心血管系统会产生危害, 但大脑的神经细胞工作亦需该胆固醇作为能量代谢介质, PCSK9 抑制剂在降低血浆胆固醇的同时也会降低大脑的胆固醇, 可能由于脑中胆固醇的过度缺乏而出现神经功能缺损, 降脂治疗与神经功能认知障碍之间的潜在联系一直都存在争议。Mauro 等^[24]通过欧洲药物警戒数据库的报告指出阿利西尤单抗至少有一种神经或精神方面的 ADR, 因此该药有可能导致神经感知功能障碍相关的疾病。FDA 曾对他汀新发糖尿病发出警告, 但作用机制目前仍不明确, 因此本研究密切关注阿利西尤单抗是否有血糖升高的风险, 通过挖掘发现该药也有血糖升高的信号。有临床数据表明 PCSK9 与 II 型糖尿病发病有关^[25], 同时孟德尔随机化分析也提供了一些证据, 指出 PCSK9 与糖尿病风险的增加相关^[26]。因此该药可能参与了糖尿病的发生与发展, 导致血糖升高。药物性肝损伤是目前比较关注的一个 ADR。HepaTox 和 LiverTox 网站分别记录了 400 余种和近 700 种导致肝损伤的常见药物。通过本研究也挖掘出阿利西尤单抗有升高转氨酶的警戒信号, Zafar 等^[27]对 202 例患者进行了回顾性研究发现该药对比安慰剂可使血清丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶升高(P 值均 <0.05), 与本研究的结论一致。因此阿利西尤单抗与他汀类药物同样存在肌肉系统疾病、神经感知功能障碍、血糖升高及肝损伤等 ADE, 当阿利西尤单抗与他汀联合用药时需加强肌肉系统、血糖及肝脏的监测, 进一步保障患者利益。

本研究的局限性: ①FAERS 数据上报者既有医师、护士和药剂师等专业人士, 也有律师、患者及家属等非专业人士, 可能存在重报漏报, 但因患者可直接上报, 所以数据覆盖面更广、人为干预较小且更接近真实情况; ②FAERS 数据大多数来源于欧美人群, 亚洲人群相对较少, 可能存在种族差异, 但对我国仍有参考价值, 通过国外已有的数据对国内新使用药品的安全性进行探索, 也是一个新的探索方向, 同时也可为今后的种族差异研究奠定基础; ③患者有可能存在合并

用药的情况而干扰结果, 因此今后可在此基础上进行更为深入的单药研究; ④虽然比例失衡法计算得到的信号值代表目标药物与目标 ADE 在统计学上存在一定的相关性, 但并不能明确目标药物与目标 ADE 在生物学的因果关系^[8,28], 还需进一步探索。尽管存在以上局限, 但 FAERS 用于药品上市后的被动监测已有几十年的历史, 已逐步形成一个大数据数据库, 可有效快捷应用于药品安全性的评价, 也是目前最经济、有效的监测方法。我们可在此研究基础上采取主动监测的方法, 针对特定的信号进一步验证。

综上所述, 本研究通过 FAERS 数据库, 采用比例失衡法全面深入地分析研究阿利西尤单抗上市 4 年多的安全情况, 为说明书的相关不良事件提供新的补充, 也为该药临床安全用药提供客观依据, 同时还应依靠多种研究方法进行互补, 方能获得相对充分的证据, 进一步评估分析明确该药新的不良反应。

REFERENCES

- [1] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [2] CHOI H K, HWANG J T, NAM T G, et al. Welsh onion extract inhibits PCSK9 expression contributing to the maintenance of the LDLR level under lipid depletion conditions of HepG2 cells[J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4582-4591.
- [3] MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS J, MOSTAZA PRIETO J M. Lipid-lowering drugs and PCSK9[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2016, 28(Suppl 2): 9-13.
- [4] LIU N, DAN J H, LI Q X, et al. Mechanism and clinical effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors to reduce serum LDL-C[J]. *Basic Clin Med(基础医学与临床)*, 2018, 38(9): 1342-1347.
- [5] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(4): 280-286.
- [6] MENG L, TANG X W, JI H H, et al. Mining and evaluation of statin-associated adverse events signals: data mining of the public version of the OpenFDA adverse event reporting system[J]. *Chin J New Drugs(中国新药志)*, 2019, 28(2): 244-248.
- [7] ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J]. *ADR J(药物不良反应杂志)*, 2016, 18(6): 412-416.
- [8] PENG Y, ZHOU Y, YANG M, et al. Mining and analysis of the adverse drug reaction signals induced by canagliflozin in post-marketing experience based on real world research[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(20):

- 2521-2525.
- [9] CHEN L, WU B H, YAN K. Disproportional method applied in ADR signal mining of bevacizumab[J]. *Central South Pharm(中南药学)*, 2018, 16(2): 174-178.
- [10] ZHAO X, CHEN Y, LIAO J, et al. Signal mining for adverse drug reactions based on healthcare big data: methodology and applications[J]. *Chin J Hosp Admin(中华医院管理杂志)*, 2017, 33(5): 373-376.
- [11] ZHANG J Y, CHANG R D, CHEN L, et al. Application of proportional imbalance method in nivolumab adverse reactions signal mining[J]. *Anti - Tumor Pharm(肿瘤药学)*, 2019, 9(5): 798-803.
- [12] TANG X W, JIA Y T, TIAN X J, et al. Detection and analysis of adverse reaction signals for sex differences of anti-MRSA drugs[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2018, 38(3): 262-265, 274.
- [13] SI F G, CUI J. Literature analysis of drug-induced autoimmune hepatitis induced by infliximab[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2020, 29(24): 2874-2877.
- [14] YU Y, CHEN J, LI D, et al. Systematic analysis of adverse event reports for sex differences in adverse drug events[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 24955. Doi: 10.1038/srep24955.
- [15] 中国循证心血管医学杂志. 5 种心血管常用药男女有别[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(7): 845.
- [16] TIAN X J, TANG X W, JI H H, et al. Data Mining and Analysis based on gender differences in statin-associated muscular adverse events: Data mining of the pharmacovigilance databases of the United States[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2019, 39(14): 1480-1484.
- [17] 李旭, 于军. 老年人合理用药分析[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(7): 1789-1791.
- [18] 张智慧, 张永军, 全淑燕. 老年人应用辛伐他汀安全性的系统评价[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(11): 2777-2781.
- [19] 阿利西尤单抗注射液药品使用说明书, 进口注册证号: S20190042.
- [20] 依洛尤单抗注射液药品使用说明书, 进口注册证号: S20180022.
- [21] ROBINSON J G, FARNIER M, KREMPF M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499.
- [22] ZIMETTI F, CAFFARRA P, RONDA N, et al. Increased PCSK9 cerebrospinal fluid concentrations in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 55(1): 315-320.
- [23] KANG S, JEONG H, BAEK J H, et al. PiB-PET imaging-based serum proteome profiles predict mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 53(4): 1563-1576.
- [24] MAURO G D, ZINZI A, SCAVONE C, et al. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse drug reactions: Analysis of individual case safety reports from the eudravigilance database[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(3): 337-349.
- [25] GUO W, XIN B, YANG T, et al. Serum PCSK9 level and its clinical value in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志)*, 2016, 24(4): 296-300.
- [26] MEFFORD M T, ROSENSON R S, CUSHMAN M, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: Reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS)[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): 1260-1269.
- [27] ZAFAR Y, SATTAR Y, ULLAH W, et al. Proprotein convertase subtilisin/Kexin type-9 (PCSK-9) inhibitors induced liver injury-a retrospective analysis[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2020, 10(1): 32-37.
- [28] MA P, GONG L, ZHANG N, et al. Detection and analysis of the safety signals of lopinavir/ritonavir based on FDA adverse event database[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(4): 406-413.

收稿日期: 2020-07-05
(本文责编: 沈倩)