

基于 FAERS 数据库尼达尼布心血管不良事件信号挖掘及分析

高雯¹, 张鸽², 魏来³, 苏琳²

(1.济南市第四人民医院心血管内科, 山东 济南 250031; 2.济南市第四人民医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250031; 3.南昌大学法学院, 江西 南昌 330031)

摘要: **目的** 旨在使用美国食品与药品管理局不良事件报告系统(food and drug administration adverse event reporting system, FAERS)数据库挖掘尼达尼布的不良反应信号并进行分析。**方法** 收集 FAERS 数据库 2014 年 7 月至 2023 年 9 月以尼达尼布作为怀疑药物的不良事件报告病例 17 547 例,并使用世界卫生组织药品不良反应术语集进行标准化处理。采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)和多项伽玛分布法(multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)进行不良反应信号的检测。**结果** 在 FAERS 数据库中共提取 17 547 份以尼达尼布为主要怀疑药物的不良反应病例报告。男性患者占比最高(9 709 例, 55.3%), 65~85 岁患者最多(8 856 例, 50.5%), 美国报告最多(10 209 例, 58.2%), 而 2022 年报告最多(2 876 例, 17.46%)。利用 ROR 法、PRR 法和 MGPS 法共计得到 24 个心血管不良反应信号。其中,阵发性心律失常、主动脉破裂、主动脉瓣钙化、心脏瓣膜手术和心导管插入的 ROR 值排名靠前。在报告数量方面,高血压(385 例)、血压升高(291 例)、心肌梗死(182 例)、低血压(175 例)和房颤(142 例)居前。与现有说明书相比较,高血压和心肌梗死的不良反应信号与挖掘信号一致,但主动脉破裂、主动脉瓣钙化、房颤等不良反应尚未在说明书中提及。**结论** 临床应用尼达尼布前应进行充分的用药评估,特别是对于存在血管疾病、缺血性心脏病和心律失常等高危患者,还需加强心电图、电解质、心脏超声等监测工作。临床医生也应关注不良反应信号,不仅限于说明书中的内容,以确保用药的安全性。

关键词: 尼达尼布;不良事件报告系统;真实世界研究;数据挖掘;心血管不良反应信号

中图分类号:R574

文献标志码:A

Mining and analyzing cardiovascular adverse event signals for nintedanib based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database

GAO Wen¹, ZHANG Ge², WEI Lai³, SU Lin²

(1.Department of Cardiology, The Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, Shandong, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care, The Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, Shandong, China;

3. School of Law, Nanchang University, Nanchang 330031, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To analyze the adverse reaction signals of nintedanib using the food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database. **Methods** Cases reported in the FAERS database from the July of 2014 to September of 2023 with nintedanib as suspected cause of adverse drug events were collected. After standardization of the WHO adverse drug reaction terminology, the reporting odds ratio method (ROR), proportional reporting ratio method (PRR) and multinomial gamma Poisson distribution (MGPS) methods were used for adverse reaction signal detection. **Results** In total, 17,547 adverse reaction case reports listing nintedanib as the primary suspected drug were extracted from the FAERS database. Most patients were male (9,709 cases, 55.3%). The age mainly ranged from 65 to 85 (8,856 cases, 50.5%). The majority of cases were reported from United States (10,209 cases, 58.2%), and the

largest number of cases was reported in 2022 (2,876 cases, 17.46%). In total, 24 cardiovascular adverse reaction signals were obtained through the ROR, PRR and MGPS methods, among which the RORs were highest for paroxysmal arrhythmia, aortic rupture, aortic valve calcification, heart valve surgery, and cardiac catheterization were ranked higher. The reported adverse reactions included hypertension (385 cases), elevated blood pressure (291 cases), myocardial infarction (182 cases), hypotension (175 cases), and atrial fibrillation (142 cases). The adverse reaction signals were consistent with the excavation signals, although adverse reactions such as aortic rupture, aortic valve calcification, and atrial fibrillation were not listed in the drug instructions. **Conclusion** Drug evaluation should be performed before the clinical use of nintedanib, especially for high-risk patients with cardiovascular diseases such as vascular disease, ischemic heart disease, and arrhythmia. Monitoring using electrocardiogram, electrolyte measurement, cardiac ultrasound, and other techniques should be strengthened, and clinicians should pay attention to adverse reactions beyond those listed in the instructions are included to ensure the safe use of this drug.

Key words: Nintedanib; Adverse event reporting system; Real-world research; Data mining; Cardiovascular adverse reaction signals

特发性肺纤维化是一种原因不明的慢性进行性肺间质性疾病,正常肺组织被改变的细胞外基质所取代,导致肺泡结构被破坏,肺顺应性下降、气体交换受限,最终导致呼吸衰竭和死亡^[1]。欧洲每年约有4万例新发特发性肺纤维化病例^[2]。亚洲特发性肺纤维化发病率为每10万人中3.5/10至13/10人^[3]。特发性肺纤维化给患者身体、心理以及社会经济带来巨大负担。随着全球人口老龄化,特发性肺纤维化对人类健康的影响预计未来将稳步增加^[4]。

特发性肺纤维化病因尚不清楚。目前尚无有效治愈特发性肺纤维化的方法,常用药物治疗是糖皮质激素类药物。但存在治疗效果不明显、不良反应较大等问题。除肺移植手术,至今没有确切有效治疗方法。在没有进行肺移植情况下,特发性肺纤维化死亡率高达50%至80%。尼达尼布是小分子多受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶抑制剂,靶向抑制血管内皮生长因子受体、血小板源性和成纤维细胞通路^[5-6]。

研究发现,尼达尼布在类风湿关节炎相关间质性肺病和系统性硬化症相关间质性肺病的动物模型中具有抗纤维化作用^[7-8]。进一步的抗纤维蛋白溶解特性促进临床试验的发展。试验表明,尼达尼布可以减缓包括系统性硬化症在内的系统性自身免疫性风湿性疾病相关的慢性进行性肺间质性疾病纤维化进展^[9]。临床研究证实,尼达尼布减缓与肺纤维化相关的用力肺活量的下降速度^[8]。2019年尼达尼布被批准治疗相关系统性硬化症^[10]。然而,在尼达尼布临床应用过程中,可能会出现严重的不良反应,包括肝脏问题、腹泻、恶心、呕吐、心脏病发作、中风、出血问题、胃或肠壁的撕裂(穿孔)以及尿液中蛋白质增加(蛋白尿)等^[11]。长期服用尼达尼布可能会增加严重心血管不良事件的发生率^[12],但目前

相关研究报道较少。

本研究通过美国食品与药品管理局不良事件报告系统(food and drug administration adverse event reporting system, FAERS)数据库,采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)和多项伽玛分布法(multi-item gamma passion shrink-er, MGPS)^[13]对使用尼达尼布的患者产生心血管系统药物不良事件信号进行挖掘分析,为尼达尼布提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自FAERS数据库,该数据库旨在收集全球的药品不良事件(adverse drug event, ADE)数据。研究人员可以访问并使用公共数据,且数据已清洗和匿名化处理,符合伦理要求。

1.2 数据提取和筛选

本研究旨在使用尼达尼布作为目标药物进行检索,并选取2014年7月至2023年9月报告数据。所选取的目标药物是主要怀疑药物导致的ADE报告。提取患者的性别、年龄、上报国家、药物信息等数据,并对数据进行清洗分析。根据FDA的建议,去除重复报告,根据《国际医学用语词典》26.1版中的系统器官分类和首选术语,对ADE进行分类描述。在数据处理过程中,排除与尼达尼布适应症相关的术语。数据处理使用R语言4.3.2版本^[14]。

1.3 数据分析

比例失衡法是一种广泛应用的ADE信号检测方法。该方法通过比较目标药物ADE出现频率与背景频率的相关性来判断是否存在失衡。如果目标ADE出现频率超过背景频率的阈值,则称为失衡,

表明目标药物与可疑 ADE 之间存在统计学关联。而当这种关联的计算数值达到设定的阈值时,就表示出现了一个信号。信号的强度越大,说明目标药物与目标 ADR 的相关性越高。不同的信号检测方法有不同的判定标准,本研究将 ROR 法报告数 ≥ 3 且 ROR 95%CI 下限 >1 ,PRR 法报告数 ≥ 3 且 PRR ≥ 2 且 χ^2 值 ≥ 4 ,MGPS 法需要经验贝叶斯几何平均数的 95% CI 下限 >1 且 N >0 ,同时满足以上 3 种检测方法定义为一个风险信号^[13]。

2 结果

2.1 尼达尼布不良反应上报情况

尼达尼布上报例数自上市逐年增多,2015 年报告数为 914 例(6.95%),2016 年 1 332 例(11.86%),2017 年 1 593 例(6.27%),2018 年 1 984 例(19.32%),

2019 年 1 947 例(34.07%),2020 年 2 070 例(17.46%),2021 年 2 630 例(17.46%),2022 年 2 876 例(17.46%),2023 年前三个季度 2 163 例(17.46%);上报国家以美国最多,10 209 例(58.2%),第二位日本 1 439 例(8.2%),第三位加拿大 834 例(4.8%);性别:女 5 939 例(33.8%),男 9 709 例(55.3%),未分类 1 899 例(10.9%)。中国上报例数 91 例(0.519%),其中男 54 例,女 34 例,性别未分类 3 例,65 岁以上 62 例。发生心血管不良事件 4 例。

2.2 信号挖掘结果

2.2.1 ADE 心血管事件累及器官及系统

本研究对尼达尼布心血管 ADE 逐一进行信号检测,通过联用 3 种方法筛选,共检测到尼达尼布 ADE 阳性风险信号 24 个,累计 ADE 报告 382 例。内出血、急性冠脉综合征、心导管插入上报例数居前。见表 1。

表 1 尼达尼布心血管事件 ADE 风险信号

Table 1 The risk signals for cardiovascular events associated with Nintedanib

系统器官分类	信号数	首选术语	ADE 例次		
心脏器官疾病	8	急性冠脉综合征	28		
		右心室衰竭	20		
		房室阻滞	19		
		心内血栓	10		
		心室血栓形成	6		
		心肌损伤	5		
		主动脉瓣钙化	3		
		阵发性心律失常	3		
血管与淋巴管类疾病	7	内出血*	87		
		主动脉瘤	24		
		动脉闭塞性疾病*	18		
		动脉瘤	14		
		巨细胞动脉炎	5		
		动脉破裂	3		
		主动脉破裂	3		
		各种手术及医疗操作	7	心脏手术	25
				心脏起搏器植入	23
				冠脉支架植入	21
心脏消融术	11				
主动脉瓣置换术	4				
血管成形术	4				
心脏瓣膜手术	3				
各类检查	2	心导管插入	28		
		心率异常	15		
合计	24		382		

*说明书中已提及。

2.2.2 ADE 心血管事件筛选结果

按照 FAERS 上报例数统计,高血压、血压升高、

心肌梗死、低血压、房颤、心脏疾病居前,均不是阳性信号。降序排列前 30 位首选术语(preferred term,

PT) 中阳性信号为内出血、心导管插入、急性冠脉综合征,其中内出血与说明书一致,急性冠脉综合征未

在说明书提醒。见图 1。

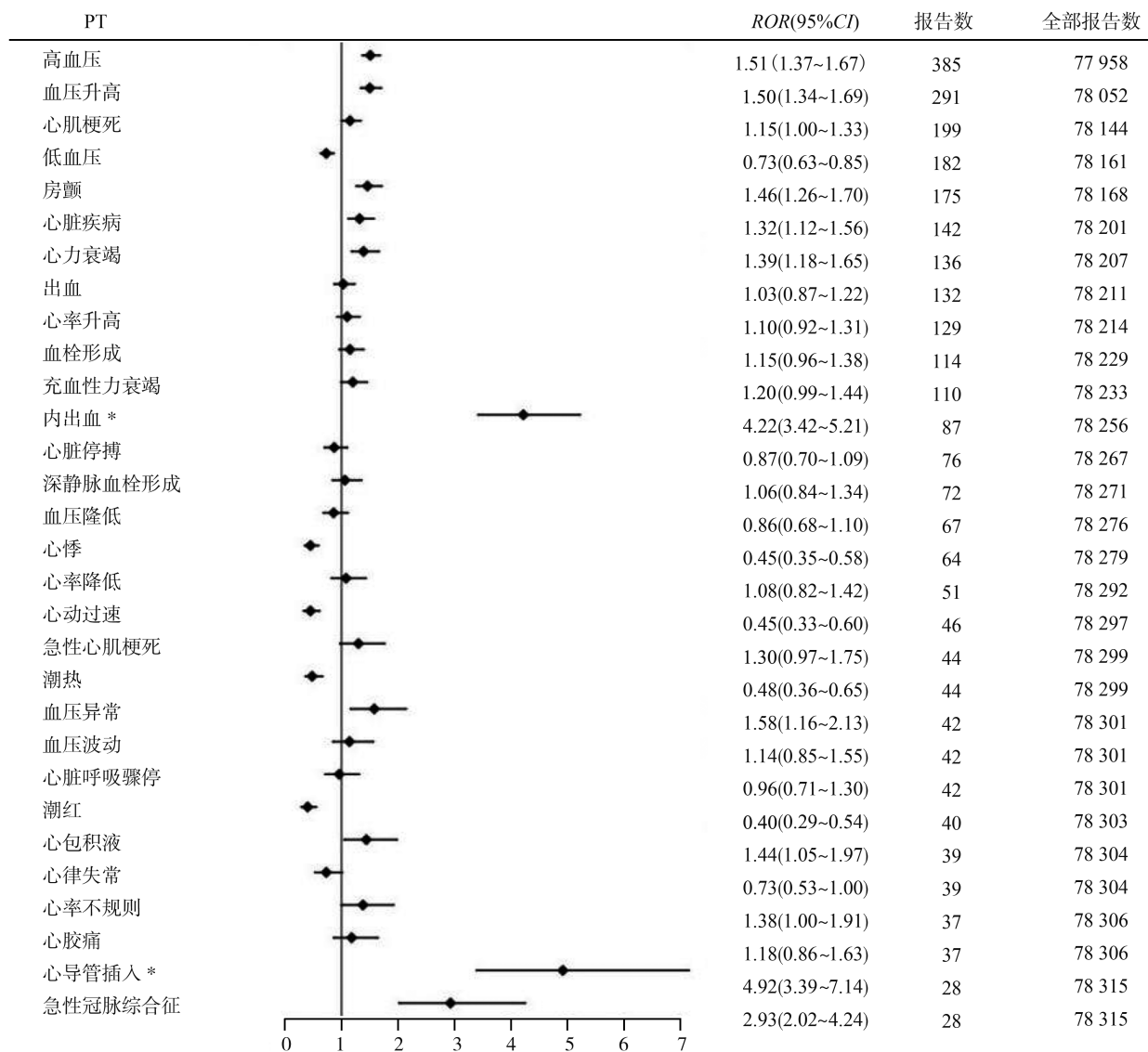


图 1 尼达尼布心血管不良反应上报例数降序排列前 30 位 PT。* 为阳性信号不良事件。

Figure 1 The top 30 PTs in descending order by number reported for cardiovascular adverse reactions of nintedanib. Adverse event marked ' * ' indicates a positive signal.

按照 FAERS 上报例数统计, ROR 值越高, 说明不良事件信号强度越高。按照 ROR 值强度排序, 阵发性心律失常不良事件 ROR 值最高。按照《国际医学用语词典》26.1 版中的系统器官分类, 血管疾病不良事件包括主动脉破裂、动脉破裂、巨细胞动脉炎、锁骨下静脉血栓形成、动脉闭塞性疾病、颈静脉血栓形成、血管破裂、外周动脉闭塞, 相关手术操作血管成形术, 缺血心脏病不良事件包括急性冠脉综合征、心肌损伤、冠状动脉狭窄, 相关手术操作冠脉支架置入术。心脏瓣膜病相关不良事件包括主动脉瓣膜钙化, 相关手术操作心脏瓣膜手术。见图 2。

2.3.3 ADE 心血管事件发生时间

尼达尼布相关心血管不良事件诱发时间, 发生于 0~30 d 最高, 占比 43.36%, 其次为 >360 d 发生, 占比 17.4%, 31~60 d 排第三位, 占比 13.72%。诱发心血管事件导致死亡或致命性事件占比 23.22% (865/3 726)。进一步分析尼达尼布 24 个阳性信号心血管事件发生时间, 其中最高 >360 d, 占比 26.77%, 其次为 0~30 d, 占比 25.98%, 第三位 91~180 d, 占比 15.75%。阳性信号心血管事件导致死亡或致命性事件占比 17.54% (67/382)。

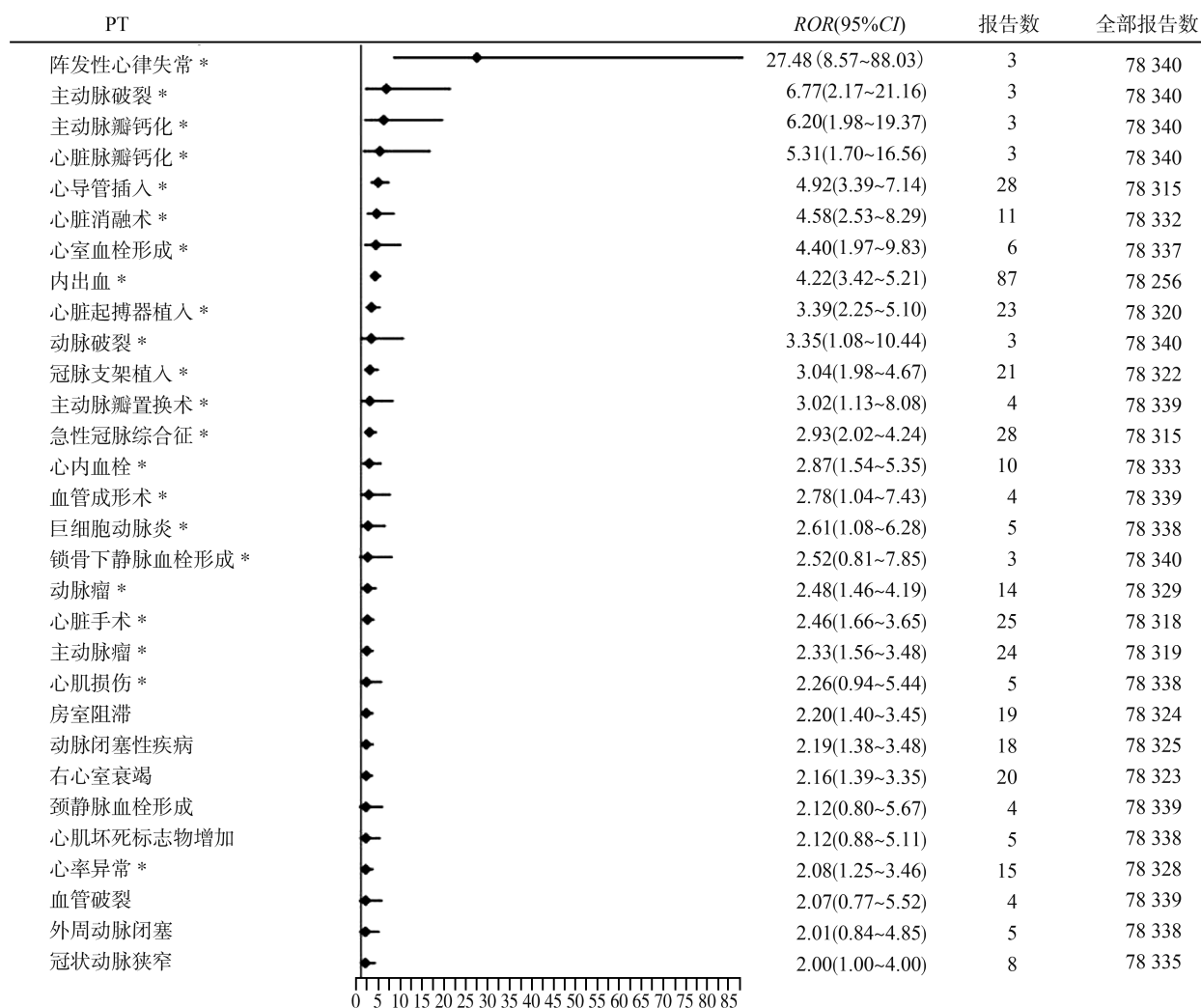


图2 尼达尼布心血管不良反应 ROR 降序排列前 30 位 PT。* 为阳性信号不良事件。

Figure 2 The top 30 PTs in descending order by ROR value for cardiovascular adverse reactions of nintedanib. Adverse event marked '*' indicates a positive signal.

3 讨论

尼达尼布于 2014 年 10 月在美国上市,2014 年无任何上报情况,2015 年报告 914 例不良事件,2022 年增至 2 876 例,可能与药物使用量的增加有关。报告显示,在不良事件中男性占比高于女性,与特发性肺纤维化发病人群的性别分布一致。本研究结果显示,尼达尼布可能诱发急性冠脉综合征、主动脉破裂、心室血栓等心血管不良事件,且多数发生在服药后 30 d 内,因此建议在服药后的 30 d 内加强心电图等监测。

既往对 TOMORROW 和 INPULSIS 试验尼达尼布的心血管安全性进行二次分析,共分析纳入 1 231 例患者,对心血管事件进行事后评估发现,尼达尼布组和安慰剂组缺血性心脏病的发生率分别为 1.85% 和 3.28%,无明显差异^[15]。本研究结果显示,

急性冠脉综合征、冠脉支架置入、心肌损伤均为风险信号。且急性心肌梗死、心肌梗死上报例数居前,表明尼达尼布可能导致斑块破裂及缺血性心脏病。尼达尼布通过抑制血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子和成纤维细胞生长因子途径,参与动脉粥样硬化斑块的生物学过程^[12]。对于心血管风险较高的患者需谨慎,如出现急性心肌缺血体征或症状,应考虑中断治疗。

尼达尼布上市相关临床试验结果中未报到影响心脏心室除极和复极激动时间(QT 间期)事件。既往研究提示,某些酪氨酸激酶抑制剂导致 QT 间期延长,尼达尼布说明书提醒临床医生应用时需警惕 QT 间期延长,但未提供具体临床研究数据。本研究结果显示,尼达尼布诱发心血管不良事件包括快速型心律失常和缓慢型心律失常,表明尼达尼布影响心肌传导。既往研究显示,酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼、多重酪氨酸激酶抑制剂(TKI)米喹妥林均

可延长 QT 间期^[16-17]。尼达尼布诱发房颤可能与抑制成纤维细胞生长因子受体相关^[18]。建议服用尼达尼布患者进行心电图基线检测,定期进行心电图、心脏超声随访。同时监测电解质水平,避免诱发心律失常其他诱因。

血管内皮生长因子能促进血管修复、生成和促进组织生长因子,能够作用于血管内皮细胞,参与血管生成并使毛细血管通透性增加^[19]。成纤维细胞生长因子信号传导会影响血管生长,通过参与内皮细胞之间连接来维持血管完整性^[20]。本研究结果显示,应高度注意动脉破裂、血管破裂、动脉瘤、主动脉瘤等血管疾病不良事件,且血管疾病相关手术操作血管成形术也是高风险信号。尼达尼布诱发血管瘤或血管破裂可能与其靶向抑制血管内皮生长因子受体 1~3 和成纤维细胞 1~3,血管内皮以及成纤维细胞生长因子功能相关,需要进一步基础实验验证。患者有高血压等高危因素,应高度警惕尼达尼布诱发血管破裂不良事件,加强药学监护。

尼达尼布说明书中警示靶向抑制血管内皮生长因子受体可能导致出血风险增加^[21],与本研究结果一致。尼达尼布上市相关临床试验研究纳入标准排除已知有出血风险患者,但上市后仍有出血事件报道,其中部分致死性出血事件。既往报道服用尼达尼布导致胃窦血管扩张症 2 例^[22]。尼达尼布高风险信号心血管不良事件中包括心室血栓形成、心内血栓。尼达尼布说明书对动脉栓塞事件及静脉栓塞事件均作出提醒,其形成可能与心脏瓣膜损害、心肌损害、心肌内膜损伤多种因素相关。建议加强对服用尼达尼布患者凝血功能、D-二聚体、心脏超声监测。

既往报道显示,合并类风湿关节炎相关间质性肺病或合并硬皮病相关慢性进行性肺间质性疾病患者服用尼达尼布后心功能下降^[23],与本研究结果一致。尼达尼布为酪氨酸激酶抑制剂,拮抗由血管内皮生长因子受体、成纤维细胞、血小板源性介导的三种血管生成信号通路,导致血管衰竭,进而诱发急性心肌梗死、心肌重构、心脏纤维化、心力衰竭等严重心血管疾病。服用尼达尼布后,需要对患者进行教育、定期监测和主动管理心血管相关不良事件,以最大限度地降低永久性治疗中断的风险。

目前尼达尼布对心脏作用尚有争议^[23]。既往报道显示,尼达尼布可防止肌成纤维细胞转化、转化生长因子 $\beta 1$ 诱导的 SMAD3 磷酸化和纤维化蛋白的产生,同时尼达尼布促进调节性 T 细胞免疫抑制表型的表达,可通过多种协调机制介导直接影响免疫细胞、心肌成纤维细胞和心肌细胞,延缓心肌受

损,抑制心肌重构^[24]。

综上所述,本研究表明尼达尼布可能诱发药品说明书中未收录不良反应,包括动脉瘤、动脉破裂、急性冠脉综合征、右心室衰竭、心内血栓等临床急危重症。然而,需要注意的是,本研究存在一些限制,ROR 法、PRR 法、MGPS 法得到的风险信号并不能证明药物与不良反应之间存在必然的因果关系,本数据库原始表对患者合并用药统计分析存在缺失,同时本数据库为美国 FDA 创建,中国上报例数较少,对我国人群用药安全性仍需进一步的临床分析和评估^[25]。

参考文献:

- [1] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1941-1952.
- [2] Onoue S, Yamada S. Pirfenidone in respirable powder form for the treatment of pulmonary fibrosis: a safer alternative to the current oral delivery system? [J]. Ther Deliv, 2013, 4(8): 887-889.
- [3] Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 197.
- [4] Diamantopoulos A, Wright E, Vlahopoulou K, et al. The burden of illness of idiopathic pulmonary fibrosis: a comprehensive evidence review [J]. PharmacoEconomics, 2018, 36(7): 779-807.
- [5] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.
- [6] Richeldi L, Varone F, Bergna M, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence [J]. Eur Respir Rev, 2018, 27(150): 180074.
- [7] Vacchi C, Manfredi A, Comb GC, et al. Combination therapy with nintedanib and sarilumab for the management of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease [J]. Case Rep Med, 2020, 2020: 6390749. doi: 10.1155/2020/6390749.
- [8] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. N Engl J Med, 2019, 380(26): 2518-2528.
- [9] Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 349(2): 209-220.

- [10] Yannick A, Virginia DS, Masataka K, et al. Thu0330 Effects Of Nintedanib in patinets with systemic sclerosis-associated ILD (SSC-ILD) and differing extents of skin fibrosis: further analyses of the senscis trial[J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020, 79(0003-4967):395-396.
- [11] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [12] Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1): 60-68.
- [13] 代菲, 陈盛新, 舒丽芯, 等. 5 种信号挖掘方法在药物不良反应检测中的分析和应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(20): 1674-1677.
- [14] Goldman A, Maor E, Bomze D, et al. Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-Cell therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(18): 1800-1813.
- [15] Noth I, Wijsenbeek M, Kolb M, et al. Cardiovascular safety of nintedanib in subgroups by cardiovascular risk at baseline in the TOMORROW and INPULSIS trials [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3): 1801797.
- [16] Li L, Chen Y, Shi C. Nintedanib ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced inflammation and cellular senescence in vascular endothelial cells [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6196-6207.
- [17] Kondo M, Kisanuki M, Kokawa Y, et al. Case report: QT prolongation and abortive sudden death observed in an 85-year-old female patient with advanced lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitor osimertinib [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 655808. doi: 10.3389/fcvm.2021.655808.
- [18] Choudhary A, Manouchehri A, Moslehi J, et al. Abstract 12978: identification of cardiovascular adverse effects associated with midostaurin- a WHO pharmacovigilance database analysis[J]. *Circulation*, 2020, 142: A12978. doi: 10.1161/circ.142.suppl1-3.12978.
- [19] Patel RB, Ning H, de Boer IH, et al. Fibroblast growth factor 23 and long-term cardiac function; the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(11): e011925.
- [20] Liu Y, Li Y, Wang YX, et al. Recent progress on vascular endothelial growth factor receptor inhibitors with dual targeting capabilities for tumor therapy[J]. *Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 89.
- [21] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11): 816-834.
- [22] Taku T, Yasushi S, Takanori K, et al. Nintedanib-induced gastric antral vascular ectasia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *ACG Case Reports Journal*, 2023, 10(2326-3253): e01107.
- [23] Lu AJ, Lai L, Ali H-JR, et al. Abstract 17047: nintedanib and cardiomyopathy: a vascular failure? [J] *Circulation*, 2021, 144: A17047. doi:10.1161/circ.144.suppl1-2-17047.
- [24] Umbarkar P, Singh AP, Tousif S, et al. Repurposing Nintedanib for pathological cardiac remodeling and dysfunction [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105605. doi:10.1016/j.phrs.2021.105605.
- [25] 李宗阳, 敬赞鑫, 李彩霞, 等. 国外典型药物警戒数据库研究及经验借鉴[J]. *中国药物评价*, 2021, 38(4): 265-273.
- LI Zongyang, JING Yunxin, LI Caixia, et al. Pharmacovigilance Evaluation of Zileuton Based on FAERS[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2021, 38(4): 265-273.

(编辑:徐苗蓁)