

基于美国 FAERS 数据库的乌帕替尼不良事件信号挖掘与分析

李文溢¹, 张琪琳², 陈力³, 丁玉峰¹, 舒亚民^{1*}

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 湖北 武汉 430030;

2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 湖北 武汉 430022;

3. 四川大学华西第二医院药学部, 四川 成都 610041)

摘要: **目的** 利用真实世界数据挖掘分析乌帕替尼的不良事件 (ADE) 信号, 为其临床安全合理用药提供参考。**方法** 收集美国FAERS中2019年第3季度至2022年第1季度共11个季度的乌帕替尼相关ADE报告数据, 采用比例失衡法中的报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 进行ADE信号挖掘分析。**结果** 共提取以乌帕替尼为首要怀疑药物的ADE报告9936份, 女性所占比例 (75.77%) 高于男性 (20.05%), 年龄以60~74岁 (24.48%) 为主。经比例失衡法筛选, 得到ADE信号614个, 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应 (12.51%)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (11.65%) 和感染及侵袭类疾病 (11.49%) 等方面。发现说明书中未提及的信号累及器官系统有8个, 新ADE信号主要有: 外周肿胀, 心肌梗死, 白内障等。**结论** 乌帕替尼用药期间和用药后应密切监测患者是否出现疼痛、感染的症状和体征, 并采取相关预防措施。因乌帕替尼上市时间较短, 除关注常见ADE外, 还应重视说明书中未涉及的新ADE信号, 确保临床安全合理用药。

关键词: 乌帕替尼; 类风湿关节炎; 不良事件报告系统; 比例失衡法; 数据挖掘

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.58.004

本文引用格式: 李文溢, 张琪琳, 陈力, 等. 基于美国FAERS数据库的乌帕替尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(058): 15-22.

ADR Signal mining of Upadacitinib based on FAERS Database

LI Wen-yi¹, ZHANG Qi-lin², CHEN Li³, DING Yu-feng¹, SHU Ya-min^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030; 2. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430022; 3. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041)

ABSTRACT: Objective To provide reference for clinical rational and safe drug use by mining and analysis of adverse drug events (ADE) signals of upadacitinib based on real-world data. **Methods** Data of ADE reports related to upadacitinib which included 11 quarterly from the third quarter of 2019 to the first quarter of 2022 were collected from US FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). The proportional reporting ratio method (PRR) and reporting odds ratio method (ROR) were used for ADE signal mining. **Results** A total of 9936 ADE reports were extracted, in which upadacitinib was primary suspected drug. The proportion of female (75.77%) was higher than that of male (20.05%), and the age was mainly 60-74 years old (24.48%). A total of 614 ADE signals for upadacitinib were obtained by measures of disproportionality, mainly focused on systemic diseases and administration site reactions (12.51%), musculoskeletal and connective tissue diseases (11.65%), infections and infestations (11.49%) and so on, and 8 organ systems that not involved in the drug instruction. The new ADE signals mainly concentrated on peripheral swelling, myocardial

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 82104476)。

作者简介: 李文溢, 女, 硕士, 研究方向: 医院药学。

通信作者*: 舒亚民, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药物经济学与药物警戒。



infarction, cataract and so on. **Conclusion** During the administration of upadacitinib in clinic, emphasis should be put on the symptoms of pain and infection, and corresponding preventive measures should be taken in time. Due to the short market time of upadacitinib, we should pay attention to the common ADE and the new ADE signals not involved in the drug instruction to ensure safe and reasonable clinical use.

KEY WORDS: upadacitinib; rheumatoid arthritis; fda adverse event reporting system; measures of disproportionality; data mining

0 引言

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以侵蚀性关节炎为特征的自身免疫性疾病, 伴随着疾病的不断进展, 可致关节滑膜炎和血管翳形成, 导致关节软骨和骨侵蚀, 出现关节肿痛、畸形和功能丧失, 致残率高, 严重影响患者生活质量^[1]。Janus激酶 (JAK) 可传导细胞因子或生长因子受体在细胞膜上产生的信号, 在信号通路中, JAK磷酸化并激活信号转导因子和转录激活因子 (STATs), 这些因子可调节细胞内活动, 影响细胞造血过程和免疫细胞功能, 参与RA的发病过程^[2]。乌帕替尼是一种选择性JAK抑制剂, 它在JAK位点调节信号通路, 阻断JAK磷酸化和STATs激活, 从而阻止RA进展。乌帕替尼于2019年8月和2019年12月先后在美国和欧洲获批上市, 商品名为Rinvoq, 用于治疗对甲氨蝶呤应答不充分或不能耐受的中至重度活动性类风湿关节炎^[3], 并于2022年2月在中国上市。

FDA不良事件报告系统 (FAERS) 是美国FDA用于收集自发呈报的药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 的数据库, 其数据量大、信息齐全, 常用于药物上市后的安全性研究^[4]。由于乌帕替尼上市时间较短, 尚缺乏系统全面的基于真实世界的真实性研究数据, 因此本研究拟通过数据挖掘技术, 对乌帕替尼上市后的ADE进行统计分析, 为临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库, 该数据以ASCII或XML形式存储, 每季度更新。本研究挖掘乌帕替尼上市后, 即2019年第3季度至2022年第1季度, 共11个季度的ADE数据, 包括: 患者人口统计学和管理信息 (DEMO), 药物信息 (DRUG), 不良事件 (REAC), 患者结局 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、报告药物的治疗开始日期和结束日期 (THER)、给药适应证 (INDI) 和删除病例。将数据导入MySQL8.0软件进行分析, 以药品通用名 “upadacitinib” 和商品名 “rinvoq” 在药物信息 (DRUG) 表中 “prod_ai” 和 “drugname” 字段进行模糊匹配, 并设置 “role_cod” 字段为首要怀疑药物 (primary suspect, PS)。由于数据库每季度更新, 患者上报信息可能发生变化, 不可避免会和之前已公开的报告重复, 故需要根据FDA公布的删除病例进行去重处理。最后, 为保证报告的唯一性, 我们还手动执行当caseid相同时选择最新fda_dt, 当caseid和fda_dt都相同时选择更高的primaryid。删除重复报告后, 去重后最终得到5 026 983份报告。

1.2 数据处理

为了避免语义相近造成统计学上的错误, 使复杂多样的ADE描述用语规范化, 本研究通过《ICH国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA 24.0) 的系统器官分类 (system

organ class, SOC) 及首选术语 (preferred term, PT) 对 ADE 进行分类和标准化阐述。使用 MedDRA24.0 进行 PT、高位语 (high level term, HLT)、高位组语 (high level group term, HLGT)、SOC 编码及中英文映射。值得注意的是, 在 MedDRA24.0 中, 一个 PT 可对应多个 SOC, 我们在 MySQL8.0 中执行了这个操作, 并进行了 PT 和 SOC 两个层级的数据挖掘分析。

1.3 数据分析

目前, 国内外最常用的数据挖掘方法主要是比例失衡法^[5], 本研究采用其中比例报告比值法 (proportional reporting ratio, PRR) 和报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 进行信号检测, 其本质是当目标药物-不良事件出现频率高于整个数据库背景频率, 且强度在设定阈值之上, 即产生了一个信号^[6-7]。计算方法和阈值见表 1 和表 2。

表 1 比例失衡法四格表

药品	目标不良反应报告数	其他不良反应报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

2 结果

2.1 不良反应报告基本情况

提取 FAERS 数据库 2019 年第 3 季度至 2022 年第 1 季度, 共 11 个季度的不良事件数据, 在剔

除重复报告后, 得到 PS 为乌帕替尼的 ADE 报告 9936 份, 包括 30 967 个 ADE。上报患者男女比例 1:3.78, 年龄中位数为 62.00 岁, 60~74 岁患者占比最高, 约 24.48%。美国是 ADE 上报的主要国家 (58.39%), ADE 报告数逐年递增。其他报告基本信息见表 3。

表 3 乌帕替尼不良事件报告的基本信息

信息	分类	报告例数	构成比 (%)
性别	男	1992	20.05
	女	7529	75.77
	未知	415	4.18
年龄	中位数	62.00 岁	
	平均数	61.08 岁	
年龄段	<18 岁	16	0.16
	18~44 岁	466	4.69
	45~59 岁	1751	17.62
	60~74 岁	2432	24.48
	≥75 岁	710	7.15
	未知	4561	45.90
	美国	5802	58.39
报告国家 (前 5)	加拿大	556	5.60
	德国	216	2.17
	巴西	135	1.36
	日本	107	1.08
	未知	2701	27.08
年份	2019 年	164	1.65
	2020 年	2296	23.11
	2021 年	5473	55.08
	2022 年	2003	20.16
合计		9936	100.00

表 2 ROR 法与 MHRA 法公式及阈值

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 >1, 则提示生成一个信号
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	$a \geq 3$; PRR ≥ 2 、 $\chi^2 \geq 4$, 则提示生成一个信号

2.2 各系统器官分类不良事件报告及信号分类

根据比例失衡法需要满足的阈值，将二次筛选后的乌帕替尼ADE信号进行统计分析，使用MedDRA24.0系统器官分类（SOC）对有信号的PT进行分类，去除各类损伤、各种手术及医疗操作、产品问题和社会环境等与药物无关的信号，最终得到有效的信号PT和累及系统（SOC）。

共筛选出乌帕替尼ADE信号614个，来自26,034例次ADE报告，涉及23个SOC。结果显

示（表4、图1）：SOC“全身性疾病及给药部位各种反应”项下ADE累计报告例次最多，共3256例，占比12.51%，其次为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（3032例，11.65%）、感染及侵染类疾病（2991，11.49%）；将各SOC下信号种类（PT）数从高到低排序，排名前三的是：各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（111）、感染及侵染类疾病（90）、呼吸系统、胸及纵膈疾病（48）。与乌帕替尼说明书对比，说明书中未出现的ADR信号累及器官系统有8个。

表 4 乌帕替尼累及系统信号数与不良事件数构成比 (n,%)

SOC	信号数	报告数	构成比 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应	37	3256	12.51
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	111	3032	11.65
感染及侵染类疾病	90	2991	11.49
呼吸系统、胸及纵膈疾病	48	2383	9.15
各类神经系统疾病	40	2073	7.96
血管与淋巴管类疾病	40	1552	5.96
胃肠道系统疾病	42	1505	5.78
皮肤及皮下组织类疾病	38	1447	5.56
心脏器官疾病 *	8	1251	4.81
各类检查	39	1180	4.53
免疫系统疾病	15	1038	3.99
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	29	757	2.91
肾脏及泌尿系统疾病 *	17	757	2.91
精神病类 *	4	671	2.58
代谢及营养类疾病	7	543	2.09
眼器官疾病 *	15	537	2.06
血液及淋巴系统疾病	2	262	1.01
生殖系统及乳腺疾病 *	15	259	0.99
耳及迷路类疾病 *	7	177	0.68
肝胆系统疾病	5	170	0.65
内分泌系统疾病	4	151	0.58
妊娠期、产褥期及围产期状况 *	1	26	0.10
各种先天性家族性遗传性疾病 *	0	16	0.06
总计	614	26034	100

注 (Note) : * 表示说明书中未提及的器官系统分类 (*means SOC not mentioned in the instruction)

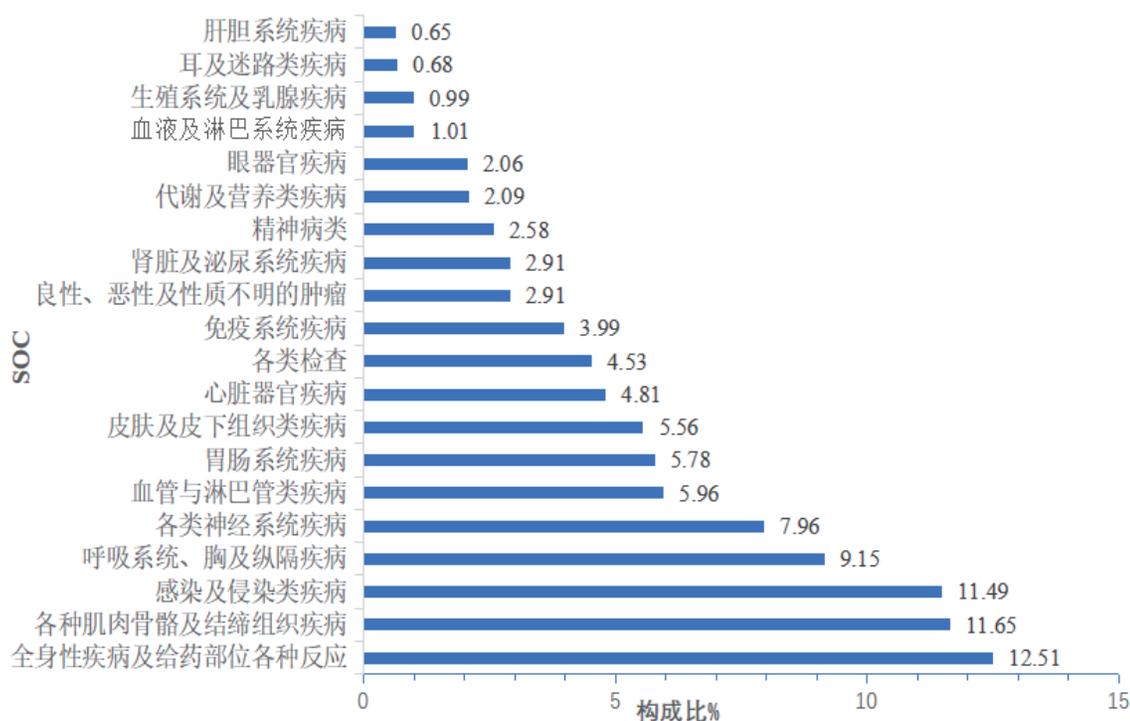


图 1 乌帕替尼累及系统不良事件数构成比

2.3 报告例数前50的ADE信号分析结果

对乌帕替尼的ADE信号进行分析，获得了报告数排名前50的PT，主要包括疼痛（762例）、关节痛（655例）、肢体疼痛（509例）、跌倒（455例）、感染性肺炎（354例）、尿路感染（313例）等；信号强度排名前50的PT，主要包括疱疹性湿疹（ROR 95%CI下限，27.41）、皮肤播散型带状疱疹（21.73）、软骨萎缩（21.10）、操作后胀

肿（18.55）、医疗设备施用部位关节感染（17.65）等，详见表5。将筛选后得到的信号PT和乌帕替尼说明书比较，报告数前50位的PT未在说明书中出现的信号有14个，信号强度前50位的PT未在说明书中出现的信号有13个。新ADE信号主要有：外周肿胀，心肌梗死，白内障等，为进一步更新乌帕替尼说明书中的不良反应提供参考。

表 5 乌帕替尼 ADE 报告数和信号强度前 50 的 PT

ADE 报告数前 50 位的 PT	报告数	ROR 95%CI 下限	PRR χ^2	信号强度前 50 位的 PT	报告数	ROR 95%CI 下限	PRR χ^2
疼痛	762	2.00	434.40	疱疹性湿疹*	8	27.41	394.82
关节痛	655	3.40	1186.59	皮肤播散型带状疱疹	7	21.73	289.07
肢体疼痛	509	3.80	3293.88	软骨萎缩	14	21.10	447.78
跌倒	455	2.85	1147.08	操作后胀痛	17	18.55	453.28
感染性肺炎	354	2.14	624.58	医疗设备施用部位关节感染	4	17.65	172.32
尿路感染	313	3.58	271.82	关节运动范围减少	85	13.50	1209.93
外周肿胀*	281	2.76	679.65	扳机状指	30	10.60	386.67
背痛	270	2.43	388.76	切口部位愈合不良	6	9.11	107.56
白内障*	206	6.69	289.92	关节杂音	21	8.66	233.54
关节肿胀	184	2.58	1157.10	软骨损伤	16	8.27	181.57

续表 5

ADE 报告数 前 50 位的 PT	报告数	ROR 95%CI 下限	PRR χ^2	信号强度前 50 位的 PT	报告数	ROR 95%CI 下限	PRR χ^2
肌肉骨骼强直	180	3.61	237.54	肌肉骨骼疾病	90	8.16	713.69
步态障碍	174	1.74	425.74	脂质升高	11	8.14	137.64
活动度降低	169	4.36	87.80	半月板损伤	36	7.80	314.23
带状疱疹	166	4.95	539.82	操作后并发症	62	7.41	461.83
骨关节炎	163	7.32	636.69	肢体不对称	5	7.34	77.08
感染	157	1.93	1052.42	骨关节炎	163	7.32	1052.42
脑血管意外	148	2.16	107.90	关节锁住	14	7.28	142.68
关节炎	146	3.30	135.66	坐骨神经痛	5	7.19	75.33
鼻窦炎	136	2.47	305.88	骨碎裂 *	3	7.11	59.31
心肌梗死 *	135	2.55	169.33	腕管综合征	59	7.07	418.72
血栓形成	123	2.68	178.75	操作后感染	39	7.02	295.38
髋关节成形术 *	121	16.29	182.75	切口肿胀	3	7.01	58.39
关节病	119	3.39	269.88	椎间盘突出 *	77	6.83	501.60
意识丧失 *	119	1.96	90.64	化脓 *	8	6.76	91.30
脓毒症 *	110	1.82	70.31	手术后血栓形成	5	6.73	70.00
步态无力	102	3.48	246.91	伤口脓毒症 *	3	6.72	55.79
肿胀	102	1.76	61.31	白内障 *	206	6.69	1157.10
炎症	92	2.88	164.76	肌腱断裂 *	40	6.59	279.00
肌肉骨骼疾病	90	8.16	713.69	肩袖综合征	45	6.52	302.90
血胆固醇升高	89	4.63	339.30	炎症标志物增加	26	6.34	189.93
系统性红斑狼疮 *	86	3.84	249.86	阴道脱垂 *	3	6.29	51.90
关节运动范围减少	85	13.50	1209.93	操作后炎症	5	6.25	64.43
肾石症 *	79	2.82	140.20	肺血栓形成	50	6.24	312.25
肺栓塞	79	1.86	58.94	膀胱脱垂 *	8	6.15	81.77
椎间盘突出 *	77	6.83	501.60	足畸形	47	6.04	284.71
局部感染	76	4.97	328.03	腰椎管狭窄	10	6.01	91.32
髋部骨折 *	74	4.15	247.80	操作性疼痛	83	5.82	435.53
皮肤癌 *	74	3.58	198.85	椎间盘退行性变 *	33	5.75	202.11
肺部疾病	69	2.36	90.51	切口位置疼痛	6	5.71	63.87
憩室炎 *	66	3.84	201.36	血色素沉着症 *	5	5.68	57.77
肝酶升高	66	1.65	37.84	术后伤口感染	28	5.58	171.25
血氧饱和度降低 *	64	1.66	37.52	椎管狭窄 *	30	5.53	178.49
腕管综合征	59	7.07	418.72	手指畸形	20	5.48	130.48
膀胱炎 *	59	2.99	123.56	生殖器溃疡 *	4	5.42	49.39
胃部疾病	58	2.17	67.01	胸椎骨折	13	5.24	91.51
愈合不良	56	3.38	145.27	静脉栓塞	15	5.22	100.45
肾脏感染 *	53	3.93	174.52	缝合口开裂	4	5.12	46.36
慢性阻塞性肺疾病	51	1.72	35.58	膀胱肿物	3	5.11	41.22
颈痛	50	1.56	26.81	局部感染	76	4.97	328.03
肺血栓形成	50	6.24	312.25	黄斑裂孔 *	6	4.96	54.18

注 (Note): * 表示说明书中未提及的 ADE (*means ADE not mentioned in the instruction)

3 讨论

3.1 乌帕替尼致ADE发生的人群特征

本研究对乌帕替尼的ADE报告进行数据挖掘,得到首要怀疑药物为乌帕替尼的报告9936份,报告主要来自于美国和加拿大,分别占比58.39%、5.60%,这可能和乌帕替尼首先在美国上市有关。在报告中,女性发生ADE的例数远远多于男性,男女比例为1:3.78。有文献报道,RA的发病率在性别上差异有统计学意义,女性发病率高于男性至少2倍^[8]。因此女性使用乌帕替尼的机会增加,发生ADE的概率也会升高。在已知年龄的患者中,小于18岁人群的比例不到1%,这与RA多发生于20岁以上人群有关,其中60~74岁人群占比较高,报告数也较大,可能与老年患者的身体机能下降和联合用药相关^[9,10]。ADE报告数逐年递增明显,强调挖掘分析上市不久的乌帕替尼ADE信号的必要性。

3.2 乌帕替尼ADE信号分析

分析乌帕替尼ADE发生规律及特点,有助于尽早发现、预防并控制药物不良反应,为临床合理用药提供指导。上报ADE数量及信号最多的是和全身性疾病及给药部位各种反应和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,但由于该药主要适用于RA患者人群的临床治疗,因此患者出现的肢体疼痛肿胀、活动度降低、肌肉骨骼强直等症状可能与病情自身相关^[11],暂不能判断相关ADE是否是由乌帕替尼直接产生的。由于RA是一种自身免疫疾病,可能会出现许多关节炎外的合并症,如心、肺、肾脏等系统症状^[12,13],而心脏器官疾病,肾脏及泌尿系统疾病,精神病类和耳及迷路类疾病均未在说明书中提及,且在本研究中的信号强度和报告次数也不高。

其次ADE报告数较多和信号较强的是感染及侵袭类疾病,包括真菌、细菌及病毒所致的以肺部、皮肤为主的全身各组织器官的感染。

因此,若患者有高龄、多种基础疾病、免疫力低下等加剧感染风险的因素时,慎用乌帕替尼;用药期间,发生严重感染,应停止使用乌帕替尼直至感染得到控制^[14]。同时,ADE信号较强的还有呼吸系统、胃肠系统、皮肤及皮下组织类疾病和肿瘤,包括肺栓塞、鼻窦炎、胃穿孔、带状疱疹、皮肤癌、淋巴瘤等,与药品说明书中常见的ADE一致,证实了本研究方法的可靠性,提示在临床应用中,应对使用乌帕替尼的患者定期监测相关指标,一旦出现关联性ADE及时予以干预。

值得注意的是,在乌帕替尼信号数和信号强度前50位中,均出现说明书未提及的白内障和脓毒症。有文献报道RA患者常合并严重感染和脓毒症^[15],故不能单凭药品ADE信号判断脓毒症是否因使用乌帕替尼引起。目前没有文献对RA和白内障的关联进行过报道,建议临床使用乌帕替尼的过程中,对患者的视力情况予以监测,判断乌帕替尼与白内障的关联性仍需进一步研究评估。

因比例失衡法有较高的灵敏性,易得出假阳性结果,妊娠期、产褥期及围产期状况(0.10%)和各种先天性家族性遗传性疾病(0.06%)的报告数、信号数、背景数都非常低,可能为假阳性结果。

3.3 本研究的局限性

本研究借助FAERS数据库进行分析,可以有效弥补乌帕替尼上市时间短,临床试验样本量不足等缺陷,为我国患者合理使用乌帕替尼提供客观资料,降低用药风险。但仍存在一定的局限性,首先,FAERS数据库的报告多来源于欧美国家,存在种族偏移,但是仍可以为亚洲人群提供用药安全风险参考。其次,FAERS是一种自发的报告系统,收集的信息来自不同的国家和专业人员,存在数据缺失,数据错误等情况,这可能会导致分析的偏差。最后,尽管比例失衡法计算得到的ADE信号表示目标药物与目标ADE具有统计学意义,但并不能代表



目标药物与目标ADE有必然的生物学关联^[16],其关联性仍需进一步研究证实。

综上所述,本研究基于FAERS真实世界数据信号挖掘方法,提取乌帕替尼双信号检测的ADE进行分析与比较,结果显示其导致给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、感染及侵染类疾病、呼吸系统、胃肠道和内分泌系统疾病等ADE报告相对较多,甚至有严重感染风险,还挖掘出一些说明书没有的ADE。本研究在一定程度上弥补了国内新药乌帕替尼上市后药物警戒研究缺乏带来的用药风险,为临床安全合理用药提供参考。

参考文献

[1] Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*,2020,79(6):685–699.

[2] Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis[J].*Rheumatology (Oxford)*,2019,58(Suppl 1): i17–i26.

[3] 杨宇.乌帕替尼 (Upadacitinib,Rinvoq) [J].*中国药物化学杂志*,2020,30(07):450.

[4] 白雪霏,冉怡雯,赵尹瑜,等.基于FAERS数据库的质子泵抑制剂类药物不良事件信号挖掘研究[J].*医药导报*,2021,40(08):1131–1139.

[5] Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples[J]. *Drug Saf*,2002,25(6):453–8.

[6] 伏箫燕,陈力,陈成,等.基于FAERS数据库利拉鲁肽不良反应信号挖掘与分析[J].*中国医院药学杂志*,2020,40(18):1957–1961

[7] 舒亚民,丁玉峰,张琪琳,等.基于FAERS数据库的奥曲肽不良反应信号挖掘与分析[J].*药物评价研*

究,2021,44(12):2705–2710.

[8] van der Woude D, van der Helm–van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2018,32(2):174–187.

[9] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*. 2016,388(10055):2023–2038.

[10] Rasch EK, Hirsch R, Paulose–Ram R, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification[J]. *Arthritis Rheum*,2003,48(4):917–26.

[11] Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities[J]. *Autoimmun Rev*, 2021,20(4):102776.

[12] Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021,20(2):102735.

[13] 何援军,兰骏,阳娟,等. 类风湿关节炎患者并发慢性肾脏损害的危险因素分析[J]. *现代实用医学*,2021,33(2):208–209.

[14] Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019,15(1):13–25.

[15] 喻文,罗红敏. 合并类风湿关节炎脓毒症患者的近期和远期病死率[J]. *中华危重病急救医学*,2017,29(4):341.

[16] BAILEY S, SINGH A, AZADIAN. Prospective data mining of six products in the US FDA Adverse Event Reporting System: disposition of events identified and impact on product safety profiles[J]. *Drug safety: An international journal of medical toxicology and drug experience*,2010,33(2):139–146.