基于海南省特许药品监测系统和FAERS的氟轻松玻璃体植入剂的风险信号挖掘Δ

苗会青[1*]，林　凯[2#]，姚明宏[3]，林丽君[4]（1.海南省药物警戒中心，海口　570216；2.海南省药品和医疗器械审评服务中心，海口　570216；3.四川大学华西医院中国循证医学中心，成都　610041；4.海口市药物警戒中心，海口　570100）

中图分类号　R979.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）12-1505-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.16

摘　要　目的　挖掘氟轻松玻璃体植入剂的风险信号，促进患者安全合理用药。**方法**　基于海南省特许药品不良反应监测子系统（以下简称“特许药品监测系统”）数据及FDA不良事件报告系统（FAERS）数据，采用系统器官分类及首选术语对氟轻松玻璃体植入剂的药品不良反应（ADR）/不良事件（ADE）报告进行编码，统计相关患者的信息，采用报告比值比（ROR）法及英国药品和保健产品管理局（MHRA）综合标准法（以下简称“MHRA”法）进行风险信号挖掘。**结果**　特许药品监测系统收到的72份氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE报告中，患者男女比例为1∶1.4，患者年龄主要分布在18～64岁；ADR/ADE共累及5个系统器官，眼器官疾病占比87.7%；新的一般的ADR报告9份（占12.5%），严重的ADR报告4份（占5.6%）；ROR法及MHRA法均挖掘出白内障、青光眼、高眼压3个风险信号。FAERS数据库收到的244份报告中，患者男女比例为1∶1.5；ADR/ADE共累及10个系统器官，各类损伤、中毒及操作并发症占46.1%，产品问题占32.0%；严重的ADR报告20份（占8.2%）；ROR法及MHRA法均挖掘出植入并发症、给药系统问题等19个风险信号。**结论**　临床使用氟轻松玻璃体植入剂时除了关注高眼压、白内障、青光眼等眼部ADR/ADE外，也应警惕产品质量及不合理使用方面的ADE所引发的潜在风险。

关键词　氟轻松玻璃体植入剂；葡萄膜炎；不良反应；不良事件；风险信号；报告比值比；英国药品和保健产品管理局

Risk signals mining for Fluocinolone acetonide intravitreal implants based on Hainan Province Franchised Drug Monitoring System and FAERS

MIAO Huiqing[1], LIN Kai[2], YAO Minghong[3], LIN Lijun[4]（1. Center for Pharmacovigilance of Hainan Province, Haikou 570216, China; 2. Hainan Drug and Medical Device Evaluation Service Center, Haikou 570216, China; 3. China Evidence-Based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Center for Pharmacovigilance of Haikou, Haikou 570100, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the risk signals of Fluocinolone acetonide intravitreal implants and promote safe and rational drug use for patients. **METHODS** Based on the data from the Hainan Province Franchised Drug Adverse Reaction Monitoring Subsystem (hereinafter referred to as the “Franchised Drug Monitoring System”) and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), the adverse drug reaction (ADR)/adverse drug event (ADE) reports of Fluocinolone acetonide intravitreal implants were coded by using system organ classification and preferred terminology, and relevant patient information was collected. Risk signal mining was carried out by using the reporting odds ratio (ROR) method and the comprehensive standards method of the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (hereinafter referred to as the “MHRA method”). **RESULTS** Among the 72 reports of Fluocinolone acetonide intravitreal implants received by the Franchised Drug Monitoring System, the ratio of male to female was 1∶1.4, the patient's age was mainly distributed between 18 and 64 years old; ADR/ADE affected 5 systemic organs, with eye organ diseases accounting for 87.7%; among them, there were 9 new and general ADR reports (12.5%) and 4 severe ADR reports (5.6%); ROR method and MHRA method both identified three risk signals: cataracts, glaucoma, and high intraocular pressure. Among the 244 reports received by the FAERS database, the ratio of male to female was 1∶1.5; ADR/ADE damage affected 10 systemic organs, with 46.1% suffering from various injuries, poisoning, and operational complications, and 32.0% suffering from product problems;

Δ**基金项目** 海南省自然科学基金项目（No.821MS0818）

＊**第一作者** 高级工程师。研究方向：药物警戒、真实世界数据。E-mail：895607221@qq.com

＃**通信作者** 正高级工程师。研究方向：药物警戒、真实世界数据。E-mail：439856605@qq.com

there were 20 severe ADR reports (8.2%); ROR method and MHRA method both identified 19 risk signals, including implantation complications, medication system issues, etc. **CONCLUSIONS** When using Fluocinolone acetonide intravitreal implants in clinical practice, in addition to paying attention to eye ADR/ADE such as high intraocular pressure, cataracts, and glaucoma, attention should also be paid to the potential risks caused by ADE due to product quality and unreasonable use.

KEYWORDS Fluocinolone acetonide intravitreal implants; uveitis; adverse reaction; adverse event; risk signals; reporting odds ratio; UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

葡萄膜炎是一种慢性视觉损伤疾病，根据病因不同可分为感染性葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎。其中，非感染性葡萄膜炎是一种自身免疫性炎症反应，因引发疾病的抗原不同，其临床表现存在异质性[1]。据统计，我国葡萄膜炎的发病率约为93/100 000，因葡萄膜炎致盲的患者占4%～10%[2]。糖皮质激素是治疗非感染性葡萄膜炎的一线药物，具有强效的抗炎及免疫抑制作用[3]。氟轻松玻璃体植入剂（商品名优施莹，规格0.18 mg）是一种有效成分为氟轻松的注射型玻璃体内植入物，主要适应证为累及眼后段的慢性非感染性葡萄膜炎，其能以0.25 μg/d的初始速率释放氟轻松达36个月，能提供稳定且持续的玻璃体内药物浓度，具有长效、缓释作用[4]。因此，相较于全身皮质类固醇和全身免疫抑制剂，氟轻松玻璃体植入剂具有减少全身副作用及减少局部注射次数的明显优势[5]。

氟轻松玻璃体植入剂于2018年10月获得美国FDA批准上市；2019年7月，该药在我国海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区（以下简称“博鳌乐城先行区”）被允许作为临床急需进口药品（以下简称“特许药品”）在特定医疗机构使用；2022年6月，基于真实世界研究结果，该药品在我国正式获批。由于氟轻松玻璃体植入剂在我国上市时间较短，国内人群使用该药发生的药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）/不良事件（adverse drug event，ADE）数据相对缺乏，为此，本研究借助海南省特许药品不良反应监测子系统（以下简称“特许药品监测系统”）数据及FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据综合评价了该药的安全性，并挖掘其使用风险及ADR/ADE发生特点，以促进患者安全合理使用该药。

1 资料与方法

1.1 数据来源及筛选

ADR/ADE报告数据来源：（1）2019年7月至2023年6月，氟轻松玻璃体植入剂在博鳌乐城先行区作为特许药品，共有130名患者（144只眼）因葡萄膜炎使用该药品；博鳌乐城先行区的医疗机构对每一例使用特许药品的患者均进行了随访，通过特许药品监测系统上报ADR/ADE。2019年7月至2023年6月，海南省药物警戒中心通过特许药品监测系统共收集到该药的ADR/ADE报告74份，查重并剔除关联性评价结果为“可能无关”的报告2份，最终纳入本研究的ADR/ADE报告有72份。（2）以“fluocinolone acetonide intravitreal implants”“Yutiq”为检索词查询FAERS，收集该药品从2018年10月（美国上市时间）至2023年6月30日的ADR/ADE报告，剔除重复报告及非药物导致的ADE报告，共筛选出怀疑药品为氟轻松玻璃体植入剂的ADR/ADE报告244份。

国际医学用语词典（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）是记录及报告ADR/ADE数据的统一标准术语[6]。本研究使用MedDRA 25.0版中的系统器官分类及首选术语对收集到的ADR/ADE报告进行编码，并对报告中病例的性别、年龄、累及系统器官、主要临床表现等信息进行统计。

1.2 风险信号挖掘方法

目前国内外常用的药物风险信号挖掘方法主要为比例失衡法[7]，其原理为在一个包含所有报告的数据库中，当某特定药物事件组合频率明显高于整个数据库背景频率并达到一定的标准时，视为产生1个信号[8]。报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法及英国药品和保健产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）综合标准法（以下简称“MHRA法”）是研究者挖掘ADR/ADE信号的两种常用方法，两种方法基于比例失衡法的四格表（表1），通过计算ROR、95%置信区间（confidence interval，CI）和比例报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）来判断信号强度。ROR及PRR数值越大说明信号越强，提示目标药品越可能与目标ADR/ADE之间存在关联，但并不代表两者间一定存在可疑因果关系[9]。ROR法及MHRA法的计算公式及信号生成标准见表2。

表1 比例失衡法四格表

药品	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药品	*a*	*b*	*a+b*
其他药品	*c*	*d*	*c+d*
合计	*a+c*	*b+d*	*a+b+c+d*(*n*)

表2　ROR法及MHRA法的计算公式及信号生成标准

方法	公式	信号生成标准
ROR	$ROR=ad/bc$；	$a\geqslant3$，95%CI>1
	$95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	
MHRA	$PRR=\frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$；	$a\geqslant3$，$PRR\geqslant2$，$\chi^2\geqslant4$
	$95\%CI=e^{\ln(PRR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}}$；	
	$\chi^2=\frac{(\lvert ad-bc\rvert-n/2)^2\times n}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	

2　结果

2.1　ADR/ADE报告筛选结果

2.1.1　患者性别与年龄分布

特许药品监测系统数据统计显示，72份氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE报告对应的患者中，男性30例，女性42例，男女比例为1∶1.4；患者年龄主要分布在18～44岁（42例，58.3%）和45～64岁（26例，36.1%）两个年龄段。FAERS数据库统计结果显示，244份氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE报告中，73份报告对应的患者性别信息缺失，其余171份报告对应的患者中，男性68例，女性103例，男女比例为1∶1.5；大部分患者（178例，73.0%）的年龄信息缺失。结果见表3。

表3　ADR/ADE报告患者性别与年龄分布

项目	组别	特许药品监测系统		FAERS数据库	
		报告数	构成比/%	报告数	构成比/%
性别	男	30	41.7	68	27.9
	女	42	58.3	103	42.2
	不详/信息缺失	0	0	73	29.9
年龄/岁	18～44	42	58.3	12	4.9
	45～64	26	36.1	22	9.0
	65～74	4	5.6	20	8.2
	≥75	0	0	12	4.9
	不详/信息缺失	0	0	178	73.0

2.1.2　ADR/ADE累及系统器官及主要临床表现

特许药品监测系统收到的72份氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE报告中，ADR/ADE共累及5个系统器官，共81例次，主要集中在眼器官疾病，占87.7%，主要临床表现为高眼压、白内障、青光眼等。结果见表4。

表4　特许药品监测系统中ADR/ADE累及系统器官及主要临床表现

系统器官分类	例次	构成比/%	主要临床表现首选术语（例次）
眼器官疾病	71	87.7	高眼压（23）、白内障（23）、青光眼（10）、前房炎症（2）、眼睛混浊（2）、玻璃体出血（2）、玻璃体混浊（1）、干眼（1）、后囊膜混浊（1）、黄斑裂孔（1）、黄斑水肿（1）、视力减退（1）、视网膜剥离（1）、视物变形症（1）、视物模糊（1）
各类检查	4	4.9	眼内压增高（2）、眼内压检测异常（1）、眼内压降低（1）
全身性疾病及给药部位各种反应	4	4.9	药物无效（4）
产品问题	1	1.2	产品输送机制问题（1）
皮肤及皮下组织类疾病	1	1.2	结节性红斑（1）

注：每份ADR/ADE可能累及多个系统器官，出现多种临床表现，故表中合计临床表现例次＞72例。

FAERS数据库收到的244份氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE报告中，ADR/ADE共累及10个系统器官，共469例次，主要临床表现为产品漏用问题、超说明书使用、产品质量问题等；主要集中在各类损伤、中毒及操作并发症，产品问题，全身性疾病及给药部位各种反应3个系统器官分类，占88.1%。结果见表5。

表5　FAERS数据库中ADR/ADE累及系统器官及主要临床表现

系统器官分类	例次	构成比/%	主要临床表现首选术语（例次）
各类损伤、中毒及操作并发症	216	46.1	产品漏用问题（96）、超说明书使用（82）、植入并发症（22）、产品使用投诉（3）、产品给用中断（2）、装置使用问题（2）、产品使用过程中的技术性错误（2）、产品给用错误（1）、产品应用部位不当（1）、装置使用困难（1）、妊娠过程中暴露（1）、眼部损伤（1）、移植物失败（1）、意外事故（1）
产品问题	150	32.0	产品质量问题（44）、给药系统问题（32）、装置脱位（30）、针头问题（26）、针管问题（6）、装置问题（3）、设备故障（2）、装置故障（2）、产品的物理问题（1）、产品各种包装问题（1）、产品容器问题（1）、产品形状问题（1）、装置松动（1）
全身性疾病及给药部位各种反应	47	10.0	装置植入并发症（29）、不适（6）、药物无效（4）、疼痛（2）、炎症（2）、病情恶化（1）、水肿（1）、注射部位不适（1）、注射部位痛（1）
眼器官疾病	41	8.7	角膜水肿（7）、眼炎症（4）、眼张力过低（3）、黄斑水肿（3）、眼痛（3）、视物模糊（2）、视觉损害（2）、角膜变薄（1）、角膜混浊（1）、角膜缺损（1）、玻璃体飞蚊症（1）、角膜炎（1）、脉络膜出血（1）、脉络膜视网膜疾病（1）、脉络膜脱离（1）、葡萄膜炎（1）、视力减退（1）、视盘出血（1）、视网膜剥离（1）、视网膜静脉闭塞（1）、视野缺损（1）、眼充血（1）、眼球疾病（1）、增生性视网膜病（1）
各种手术及医疗操作	10	2.1	医疗器械取出（8）、手术（2）
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	1	0.2	眼部淋巴瘤（1）
感染及侵染性疾病	1	0.2	眼内炎（1）
各类神经系统疾病	1	0.2	视神经炎（1）
精神病类	1	0.2	焦虑（1）
社会环境	1	0.2	患者拒绝治疗（1）

注：每份ADR/ADE可能累及多个系统器官，出现多种临床表现，故表中临床表现例次合计数＞244例。

2.1.3　ADR/ADE报告类型

特许药品监测系统的72份报告中，新的一般的ADR报告9份，占12.5%；严重的ADR报告4份，占5.6%。严重的ADR的临床表现为结节性红斑、玻璃体混浊、视网膜剥离、玻璃体出血及白内障，共5例次。其中，结节性红斑为氟轻松玻璃体植入剂说明书中未载明的新的严重的ADR，属于皮肤及皮下组织类疾病。该例结节性红斑患者因右眼葡萄膜炎行右眼氟轻松玻璃体植入剂玻璃体腔内注射给药，4个月后电话随访获知患者双下肢可见钱币至手掌大小红斑，结节略高于皮肤，质地较硬，皮疹处温度略高，压痛明显；经遵医嘱使用地塞米松、阿奇霉素等抗炎后结节性红斑消失，症状好转，无后遗症。

FAERS数据库的244份报告中，严重的ADR报告20份，占8.2%，共61例次，主要临床表现为视网膜剥离、增生性视网膜病变、视神经炎、黄斑水肿、植入并发症、

超说明书使用等。

2.2 ROR法及MHRA法信号检测结果

本研究分别采用ROR法和MHRA法对氟轻松玻璃体植入剂的ADR/ADE报告进行风险信号检测。在特许药品监测系统数据中，两种方法均检测出3个风险信号，累及2个系统器官，信号强度（按ROR、PRR排序）依次均为白内障、青光眼、高眼压，ADR/ADE发生率分别均为15.97%、6.94%、15.97%，详见表6。在FAERS数据库中均检测出19个风险信号，累及5个系统器官，信号强度（按ROR、PRR排序）排名前5位的依次均为植入并发症、给药系统问题、眼张力过低、医疗器械取出、给药系统故障，详见表7。

表6 特许药品监测系统中氟轻松玻璃体植入剂风险信号强度排名

首选术语	例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	系统器官分类	ADR/ADE发生率[a]/%
白内障	23	1 077.83（64.62～17 976.63）	772.06（365.62）	眼器官疾病	15.97
青光眼	10	382.82（22.14～6 620.19）	335.68（143.50）	眼器官疾病	6.94
高眼压	23	269.06（61.95～1 168.61）	192.94（341.19）	各类检查	15.97

a：ADR/ADE发生率＝某ADR/ADE发生例次/使用该药品的眼睛数量（144只）×100%，如白内障发生率为23/144×100%＝15.97%。

表7 FAERS数据库中氟轻松玻璃体植入剂风险信号强度排名

首选术语	例次	ROR（95%CI）	PRR（χ^2）	系统器官分类
植入并发症[a]	22	15 271.70（9 650.39～24 167.30）	14 668.53（264 424.25）	各类损伤、中毒及操作并发症
给药系统问题[a]	14	1 187.94（696.50～2 026.13）	1 158.11（14 855.40）	产品问题
眼张力过低	3	849.12（271.56～2 655.07）	844.55（1 737.94）	眼器官疾病
医疗器械取出[a]	8	502.61（249.61～1 012.05）	495.41（3 449.18）	各种手术及医疗操作
给药系统故障[a]	18	458.67（286.45～734.43）	443.88（7 480.32）	产品问题
角膜水肿	7	338.70（160.49～714.80）	334.45（1 998.22）	眼器官疾病
装置植入并发症[a]	29	206.72（142.19～300.54）	196.01（5 422.59）	全身性疾病及给药部位各种反应
针头问题[a]	26	130.97（88.32～194.20）	124.90（3 069.70）	产品问题
装置脱位[a]	30	75.45（52.22～109.02）	71.44（2 013.77）	产品问题
黄斑水肿	3	59.39（19.09～184.79）	59.08（118.06）	眼器官疾病
眼炎症	4	53.03（19.83～141.85）	52.66（154.27）	眼器官疾病
针管问题[a]	6	47.01（21.02～105.12）	46.52（223.59）	产品问题
产品质量问题[a]	44	34.81（25.58～47.36）	32.14（1 299.09）	产品问题
产品漏用问题[a]	96	27.34（21.94～34.07）	22.80（1 994.00）	各类损伤、中毒及操作并发症
产品使用投诉[a]	3	26.59（8.55～82.72）	26.46（50.22）	各类损伤、中毒及操作并发症
超说明书使用[a]	82	14.49（11.46～18.31）	12.50（866.34）	各类损伤、中毒及操作并发症
不适	6	11.14（4.98～24.90）	11.03（45.19）	全身性疾病及给药部位各种反应
眼痛	3	6.65（2.14～20.68）	6.62（9.25）	眼器官疾病
装置问题[a]	3	4.35（1.40～13.52）	4.33（4.71）	产品问题

a：说明书中未载明的ADR/ADE（参考氟轻松玻璃体植入剂国内说明书进行统计）。

3 讨论

3.1 ADR/ADE患者的性别与年龄分布

特许药品监测系统及FAERS数据库中氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE患者的性别比例基本一致，由于FAERS数据库中患者年龄信息缺失较多，其统计分析不具有实际指导意义。从特许药品监测系统数据统计结果看，发生ADR/ADE的患者年龄主要分布在18～64岁，占报告总数的94.4%。张丹丹等[10]研究显示，葡萄膜炎患者以20～50岁多见。由此可见，本研究中氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE患者年龄分布与葡萄膜炎的发病年龄基本一致，使得这一年龄段患者发生ADR/ADE的概率也随使用情况的增加而增加，但并不代表18～64岁人群使用氟轻松玻璃体植入剂的风险高于其他年龄段人群。

3.2 ADR/ADE累及系统器官及主要临床表现

特许药品监测系统中，氟轻松玻璃体植入剂的严重ADR/ADE报告占比（5.6%）低于FAERS数据库（8.2%）。72份ADR/ADE报告共累及5个系统，眼器官疾病占87.7%，发生例次排名前3位的ADR/ADE分别为高眼压、白内障、青光眼。虽然MedDRA术语的系统器官分类将眼内压增高、眼内压检查异常、眼内压降低归类到各类检查，但是世界卫生组织ADR术语集将这几个ADR/ADE的系统器官分类均归属为视觉疾病。由于眼部并发症是该药说明书中已载明的ADR/ADE，也是日常用药监护的重点，因此氟轻松玻璃体植入剂说明书提示，注射后应监测患者有无眼压变化和眼内炎，要求在注射后立即、注射后30 min及注射后2～7 d 3个时间点开展相关监测。但是本研究收集到的特许药品监测系统的72份报告中，有23例高眼压患者与2例前房炎症患者均在术后数月甚至1年以后才发现，说明眼内炎及眼内压异常的发生时间不仅仅局限于说明书提示的3个时间点。因此，临床在使用该药时应全面加强视觉系统涉及的所有ADR/ADE的监测，使用该药前应做好用药评估及产品自检，且在治疗期间需加强用药监护（如密切监测眼内压、并发症等相关指标），术后加强随访及复查，特别是教育患者在出现眼痛、视物模糊症状时应及时就医治疗，尽早干预，以免病情恶化。此外，全身性疾病及给药部位各种反应、产品问题、皮肤及皮下组织类疾病3个系统器官分类中涉及的ADR/ADE临床表现，如产品输送机制问题和结节性红斑，均是说明书中未载明的内容。结节性红斑虽然没有形成风险信号，但作为新的严重ADR，在临床用药中应加以警惕。结节性红斑分为特发型和继发型，特发型结节性红斑病因不明，继发型结节性红斑病因复杂多样（包括肿瘤、药物、感染、风湿性疾病、炎症性肠病、妊娠等）[11]。而氟轻松玻璃体植入剂属于糖皮质激素，除了抗炎还有免疫抑制作用，因此结节性红斑可能与氟轻松玻璃体植入剂具有强效的免疫抑制作用有关，长期使用该药可能导致其他免疫系统功能受到抑制，使得病毒更易入侵从而出现结节性

红斑症状。

FAERS数据库涉及眼器官疾病的ADR/ADE例次占比较小，仅为总数的8.7%，远低于特许药品监测系统涉及的眼器官疾病占比（87.7%）。FAERS数据库排名前3位的ADR/ADE主要临床表现为产品漏用问题（96例次）、超说明书使用（82例次）、产品质量问题（44例次），均为说明书中未载明的ADE。由FAERS数据库可见，氟轻松玻璃体植入剂的使用风险并非仅限于ADR，因此，临床在使用氟轻松玻璃体植入剂时，除了关注药品正常使用下发生的ADR外，更需要注重对氟轻松玻璃体植入剂安全性信息的全方位监测。日常监测工作中应注重新的及严重ADR报告的收集，关注非眼部的ADR/ADE及其他用药风险，全面收集药品使用过程中任何与用药有关的风险（如产品漏用、不按说明书使用、皮肤损害等），便于对药品风险进行综合研判并进一步提升产品质量。

3.3 ADR/ADE风险信号分析

本研究采用ROR法及MHRA法挖掘出特许药品监测系统中3个具有显著统计学意义的氟轻松玻璃体植入剂ADR/ADE风险信号，按信号强弱排序分别均为白内障、青光眼、高眼压，3个信号ADR/ADE发生例次均位居前3位。特许药品监测系统中挖掘出的3个风险信号与该药说明书描述基本一致，均为常见的眼部ADR/ADE，且与国外的一些研究结果基本一致——国外研究显示，使用眼部皮质类固醇可能导致眼压升高，并与白内障发病率增加有关[12-13]。此外，3个风险信号涉及的ADR/ADE均为患者使用氟轻松玻璃体植入剂后出现的症状，说明被挖掘出的风险信号与该药存在一定的因果关联，表明使用ROR法及MHRA法在开展真实世界数据风险信号挖掘应用方面具有可行性。

FAERS数据库中共挖掘出氟轻松玻璃体植入剂19个ADR/ADE风险信号，最强的信号为植入并发症，但FAERS数据库中未写明植入并发症的具体表现，因此无法进行深入分析。19个风险信号中，13个为说明书中未载明的新的风险信号，除植入并发症外，还包括给药系统问题、医疗器械取出、给药系统故障、针头问题等，主要由产品质量及使用操作问题导致。发生频次排名前3的ADR/ADE（产品漏用问题、超说明书使用、产品质量问题）也形成了风险信号，均为使用方面存在的风险，提示医疗机构应做好专业人员的使用前培训及使用前产品的检查工作。

本研究发现，两个数据库中挖掘出的风险信号各有不同，原因可能是：一方面，由于氟轻松玻璃体植入剂在我国上市时间较短，使用人群样本量有限，尚未收集到使用问题方面的风险信息；另一方面，我国基于特许药械的严格监管很大程度上提高了该药使用的安全性及合理性，从而减少了ADR/ADE的发生。但特许药品监测系统数据未收集到产品漏用问题、超说明书使用及产品质量问题等方面的风险信息，并不代表该药在使用环节发生ADR/ADE的风险较低，可能与特许药品监管严格且使用时间短有关。随着该药在国内上市并大量使用，不可避免地会出现产品漏用、超说明书使用等问题。氟轻松玻璃体植入剂为玻璃体内植入药品，对于使用环境及操作要求较高，建议临床使用前应加大对临床医护人员的岗前培训力度，规避使用环节中的风险；临床医护人员应积极开展临床药物警戒研究，除关注ADR外，还要注重产品故障、超说明书使用等ADE报告的收集；该产品的上市许可持有人也应积极开展上市后安全性研究，注重药品说明书的完善，尽可能全面载明及细化药品有关的安全性信息，不断改进及提升产品质量，从而降低各环节的用药风险，保障患者用药安全。

3.4 本研究的局限

本研究存在以下局限：（1）该药品作为临床急需进口药品在博鳌乐城先行区特定医疗机构使用仅3年，使用时间较短，且使用地域范围小、使用人数有限，因此，本研究从该数据库中收集到的ADR/ADE数据相对也较少，本研究中患者使用氟轻松玻璃体植入剂发生白内障、青光眼、高眼压的ADR/ADE发生率并不能完全反映该药在我国上市后真实世界中的ADR/ADE发生率，未来仍需要进一步开展真实世界数据的收集与研究。（2）FAERS数据库为自发报告，与所有自发报告数据库一样，存在漏报、数据不完整、ADR/ADE症状描述不准确等局限，且患者大部分来自美国，其药物在体内的代谢速度有别于亚洲人，因此本研究以该数据库进行对比分析存在一定的偏倚。（3）特许药品监测系统大部分ADR/ADE数据来源于对患者的随访数据，由于患者专业背景、认知水平不一，可能导致随访数据质量不高。（4）虽然使用ROR法及MHRA法挖掘氟轻松玻璃体植入剂风险信号具有一定的可行性，但信号检测方法目前尚无“金标准”[14]，挖掘技术手段仍需进一步探索。

综上所述，临床在使用氟轻松玻璃体植入剂时除了关注高眼压、白内障、青光眼等眼部ADR/ADE外，也应警惕产品质量及不合理使用方面的ADE（如给药系统问题、给药系统故障、超说明书使用、产品漏用问题等）所引发的潜在风险。

参考文献

[1] FARHADI J, NOURI M, SAKHINIA E, et al. Epigenetics and Behçet's disease: DNA methylation specially highlighted[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019, 18(5): 462-472.

[2] 卓楠,周真宝.糖皮质激素治疗葡萄膜炎的疗效分析[J].慢性病学杂志,2021,22(3):395-396.
ZHUO N, ZHOU Z B. Analysis of the curative efficacy of glucocorticoid in the treatment of uveitis[J]. Chronic Pathematol J, 2021, 22(3): 395-396.

[3] 王蒙蒙,任戎,李丽,等.糖皮质激素在重型及危重型COVID-19患者中的应用进展[J].中南药学,2022,20(7):1605-1609.
WANG M M, REN R, LI L, et al. Application of glucocorticoids in severe and critical COVID-19 patients[J]. Cent South Pharm, 2022, 20(7): 1605-1609.

[4] U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Yutiq[EB/OL]. (2019-02-07) [2023-11-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210331Orig-1s000Lbl.pdf.

[5] STEEPLES L R, POCKAR S, JONES N P, et al. Evaluating the safety, efficacy and patient acceptability of intravitreal fluocinolone acetonide (0.2 mcg/day) implant in the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 1433-1442.

[6] LY T, PAMER C, DANG O, et al. Evaluation of natural language processing (NLP) systems to annotate drug product labeling with MedDRA terminology[J]. J Biomed Inform, 2018, 83: 73-86.

[7] 夏兰芳,李燕,李克莉,等.药品不良反应比例失衡分析方法信号检测中扬名偏倚及其影响[J].中国疫苗和免疫,2022,28(6):730-735.
XIA L F, LI Y, LI K L, et al. Notoriety bias and its impact on signal detection of adverse drug reactions using disproportionality analysis: a literature review[J]. Chin J Vaccines Immun, 2022, 28(6): 730-735.

[8] 陈力,吴邦华,闫康.比例失衡法在贝伐珠单抗药品不良反应信号挖掘中的应用[J].中南药学,2018,16(2):174-178.
CHEN L, WU B H, YAN K. Disproportional method applied in ADR signal mining of bevacizumab[J]. Cent South Pharm, 2018, 16(2): 174-178.

[9] ZHOU Y, CHEN M Y, LIU L B, et al. Difference in gastrointestinal risk associated with use of GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 155-163.

[10] 张丹丹,张宁,孙河,等.基于六经八纲辨证体系分析272例葡萄膜炎患者相关因素及证候特征[J].中国中医眼科杂志,2023,33(8):721-726.
ZHANG D D, ZHANG N, SUN H, et al. Analysis of related factors and syndrome characteristics in 272 patients with uveitis based on six-channel and eight-principle pattern identification[J]. China J Chin Ophthalmol, 2023, 33(8): 721-726.

[11] 张琛,高炳爱,陈玉欣,等.结节性红斑的病因及发病机制[J].中国麻风皮肤病杂志,2015,31(7):408-410.
ZHANG C, GAO B A, CHEN Y X, et al. Causes and pathogenesis of erythema nodosum[J]. China J Lepr Skin Dis, 2015, 31(7): 408-410.

[12] JAFFE G J, MARTIN D, CALLANAN D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study[J]. Ophthalmology, 2006, 113(6): 1020-1027.

[13] BISWAS J, TYAGI M, AGARWAL M, et al. The 0.2 μg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant in chronic noninfectious posterior uveitis: a 3-year randomized trial in India[J]. Ophthalmol Sci, 2023, 4(1): 100403.

[14] 夏旭东,柳鹏程,周明,等.基于H省药品不良反应真实世界数据对信号检测方法的比较研究[J].中国食品药品监管,2023(10):42-55.
XIA X D, LIU P C, ZHOU M, et al. Comparative study on signal detection methods based on real world data of adverse drug reactions in H province[J]. China Food Drug Adm Mag, 2023(10): 42-55.

(收稿日期:2023-12-22 修回日期:2024-02-19)
(编辑:舒安琴)