

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.004

基于真实世界的四价流感疫苗不良反应信号挖掘研究*

张浩榆^{1,2,3}, 陈力^{1,2,3Δ}, 刘砚韬^{1,2,3}

(1. 四川大学华西第二医院药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 四川 成都 610041; 3. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

摘要:目的 挖掘四价流感疫苗的不良信号,为临床安全接种流感疫苗提供参考。方法 利用报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法对美国疫苗不良事件报告系统(VAERS)2013年至2018年的疫苗不良反应报告进行分析。结果 ROR法共得到222个信号,取信号较强的前50个不良信号,其中47个未在四价流感疫苗说明书中出现。结论 四价流感疫苗的不良信号发生频次较高的集中在全身性损害,相关性较高的集中在肌肉与骨骼肌损害、中枢及外周神经系统损伤,尤其是颜面部外周神经损伤等。临床接种疫苗后,应及时关注接种者的面部外周神经损伤和肌肉骨骼肌损害的发生。

关键词:报告比值比法;比例报告比值比法;四价流感疫苗;疫苗不良反应信号

中图分类号:R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)03-0013-04

Adverse Reaction Signals of Tetravalent Influenza Vaccine Based on Real World

ZHANG Haoyu^{1,2,3}, CHEN Li^{1,2,3}, LIU Yantao^{1,2,3}

(1. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children <Sichuan University>, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the adverse reaction signals of tetravalent influenza vaccine, in order to provide reference for clinical safe vaccination of influenza vaccine. **Methods** Data analysis of adverse reaction signals of vaccines reported by Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the United States from 2013 to 2018 was conducted by using reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods. **Results** A total of 222 signals were obtained by ROR method, and the top 50 strong adverse reaction signals were included. Among them, 47 did not appear in the instructions of tetravalent influenza vaccine. **Conclusion** The high frequency of adverse reaction signals of tetravalent influenza vaccine is concentrated in systemic damage, and the high correlation is concentrated in muscle and skeletal muscle damage, central and peripheral nervous system damage, especially facial peripheral nerve injury. After clinical inoculation, attention should be paid to the occurrence of facial peripheral nerve injury and musculoskeletal muscle injury.

Key words: reporting odds ratio method; proportional reporting ratio method; tetravalent influenza vaccine; adverse reaction signal of vaccine

流行性感冒(简称流感)是由流行性感冒病毒(简称流感病毒)引起的急性呼吸道传染病,发病率高、传染性强、传播迅速,易爆发、流行和大流行^[1]。重度流感甚至会导致患者死亡,部分患者会因流感病毒引发肺炎和阻塞性喉气管炎,会增加致死率。接种流感疫苗是当今控制流感发生、流行的主要手段。2018年2月,世界卫生组织(WHO)建议在2018年至2019年北半球流感季节使用四价疫苗^[2]。本研究中采用数据挖掘技术对四价流感疫苗进行不良反应(ADR)信号检测,为其安全使用提

供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集美国食品和药物管理局(FDA)及疾病控制和预防中心(CDC)创建的疫苗不良反应事件报告系统(VAERS)数据库中自2013年四价疫苗上市至2018年的数据。检索数据库中相关疫苗,搜索到VAX-TYPE为FLU4, FLUC4, FLUR4, FLUN4的9种疫苗。将报告中的首选术语(PT)按WHO药品ADR术语集累及的系统

*基金项目:四川省科技计划项目(2019JD80163)。

第一作者:张浩榆,女,药师,研究方向为合理用药与医院药学,(电子信箱)1548807164@qq.com。

Δ通信作者:陈力,男,副主任药师,研究方向为临床药学与合理用药,(电子信箱)microcl@sina.com。

[14] ASCHENBRENNER DS. Patient Education on Generic Drugs[J]. Am J Nurs, 2018, 118(10):18-19.

[15] 许鸣楠,牛剑钊,马玲云,等. 仿制药质量和疗效一致性评价的研究策略探讨[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2389-2392.

[16] 许鸣楠,南楠,马玲云,等. 对仿制药质量和疗效的一致性评价的多维思考和实践分析[J]. 中国新药杂志, 2018,

27(20):2393-2396.

[17] 王可莹,刘平. 我国仿制药一致性评价现状及展望[J]. 福建医科大学学报(社会科学版), 2018, 19(3):16-20.

[18] BEALL RF, DARROW JJ, KESSELHEIM AS. A Method for Approximating Future Entry of Generic Drugs[J]. Value Health, 2018, 21(12):1382-1389.

(收稿日期:2019-06-28)

编码,以及同义 PT 排重,避免后续统计中出现重复统计的错误。

1.2 方法

目前,国内外常用 ADR 信号检测方法主要为比例失衡法,即在 1 个包含所有报告的数据库中,当某特定药物事件组合(DEC)明显高于整个数据库的背景频率,且达到了一定标准,就认为产生了 1 个信号^[3]。比例失衡法均采用四格表(表 1),在此基础上再进行不同方式计算。比例失衡法可分为频数法和贝叶斯法,其中频数法包括报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法和综合标准(MHRA)法^[4]。

表 1 四格表

药品种类	目标 ADR 报告数	其他 ADR 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	a + b + c + d

ROR:是一种对志愿报告数据作不相称测定的方法,为暴露于某一种药物的 AE 比值与在未暴露于该药的情况下出现的 AE 比值之比。ROR 的判定标准为当

ROR - 1.96 标准误差(SE)大于 1,则可判断药物与事件有关联,即提示生成 1 个信号,若相反则判定无关联。使用 ROR 法时应同时满足以下条件,则挖掘到的结果可算作 1 个信号。1)报告数不少于 3,若不良事件的发生数小于 3,对于整个信号存在与否的判断意义不大,故进行 1 次筛选时剔除了小于 3 的不良反应事件;2)ROR 的 95% CI 下限大于 1。此方法目前应用于荷兰药物警戒中心和法国药物警戒(PV)数据库^[5-6]。

PRR:是早期对自发呈报系统进行定量分析的方法,通过分析暴露于某一药品的不良反应事件(ADE)比值与在未暴露于该药的情况下出现的 ADE 比值之比来确定某种药品的某种 ADE 在 95% CI 时的发生率,如果 95% CI 下限大于 1,提示生成 1 个信号。其可用的先决条件是,方格中的四因素 a, b, c, d 都必须有对应报告。该方法目前应用于英国处方事件监测数据库(PEM)^[7-9]。

1.3 数据处理

筛选出报告数大于 3 的 PT,记录筛选出的 PT 报告数,作为表 1 中的 a 值,并从表中找出所有筛选出的 PT

表 2 四价流感疫苗二次筛选后的 ADR 信号(PT 排序)

ADR 中文名	发生次数	95% CI		ADR 中文名	发生次数	95% CI	
		ROR	PRR			ROR	PRR
注射部位疼痛	2 869	1. 219 958	1. 192 248	晕厥	510	1. 192 161	1. 168 822
注射部位肿胀	2 467	1. 052 910	1. 047 102	注射部位硬化	470	1. 000 288	1. 000 718
疼痛	2 291	1. 107 065	1. 094 705	肌肉无力	430	1. 712 522	1. 593 080
四肢疼痛	2 266	1. 326 284	1. 282 089	多汗症	421	1. 329 256	1. 285 069
红斑	1 966	1. 043 649	1. 038 931	失去意识	400	1. 351 283	1. 303 469
头痛	1 556	1. 024 637	1. 022 093	虚弱	372	1. 169 690	1. 149 688
注射部位发热	1 479	1. 108 832	1. 096 300	颈痛	356	1. 279 939	1. 243 819
荨麻疹	1 293	1. 597 414	1. 502 559	口咽痛	338	1. 503 825	1. 428 559
头晕	1 282	1. 276 284	1. 240 113	苍白	330	1. 240 909	1. 210 825
恶心	1 198	1. 091 878	1. 081 501	流感	303	3. 172 921	2. 581 877
瘙痒	1 101	1. 174 883	1. 153 665	背痛	301	1. 223 642	1. 196 204
周围肿胀	941	1. 236 969	1. 206 866	肌肉骨骼僵硬	282	1. 083 745	1. 075 059
呕吐	938	1. 192 706	1. 169 037	感觉不正常	275	1. 003 435	1. 003 876
皮肤发热	936	1. 199 635	1. 174 981	关节活动范围减小	274	2. 449 601	2. 125 749
肿胀	745	1. 005 722	1. 005 397	膨胀面	259	1. 479 399	1. 409 208
感觉异常	744	1. 838 109	1. 688 608	局部反应	243	1. 044 332	1. 040 408
呼吸困难	710	1. 448 252	1. 382 902	鼻溢	238	1. 738 652	1. 614 260
感觉减退	707	1. 864 171	1. 708 244	潮红	231	2. 057 551	1. 852 565
注射肢体活动性降低	627	1. 778 749	1. 643 641	发热	227	1. 027 745	1. 025 746
衰弱	604	1. 040 790	1. 036 665	超敏反应	226	1. 058 176	1. 052 745
萎靡不振	581	1. 003 690	1. 003 667	灼热感	224	1. 230 277	1. 202 242
咳嗽	542	1. 499 259	1. 424 415	跌倒	224	1. 214 820	1. 189 034
流动性降低	541	1. 241 885	1. 211 276	淋巴结病	221	1. 127 517	1. 113 647
肌肉骨骼疼痛	533	1. 645 510	1. 540 710	注射部位瘀伤	218	1. 256 380	1. 224 497
注射后立即反应	525	1. 525 918	1. 445 888	胸部不适	217	1. 580 989	1. 491 115

表3 四价流感疫苗二次筛选后的 ADR 信号(以 95% CI/ROR 排序)

ADR 中文名	发生次数	95% CI		ADR 中文名	发生次数	95% CI	
		ROR	PRR			ROR	PRR
与疫苗接种有关的肩损伤	14	4.242 067	3.381 462	鼻出血	58	2.041 843	1.852 057
咽部感觉不良	18	4.166 813	3.277 237	口腔感觉减退	86	2.036 346	1.843 072
舌头不适	9	3.637 198	3.171 996	支气管痉挛	14	2.013 299	1.889 237
关节噪声	6	3.546 944	3.392 664	黏液囊损伤	8	2.008 731	1.962 320
流感	303	3.172 921	2.581 877	肩袖综合征	57	1.970 509	1.799 531
眼水肿	6	3.068 767	2.982 924	鼻部不适	10	1.961 198	1.884 856
眼睑肿胀	10	2.658 677	2.434 361	滑膜炎	14	1.956 388	1.844 234
口腔感觉不良	130	2.590 343	2.223 725	急性呼吸衰竭	5	1.899 607	2.000 846
面瘫	88	2.574 055	2.217 384	喘息	198	1.871 475	1.715 818
黏液囊炎	93	2.547 079	2.198 717	鼻塞	127	1.866 362	1.713 917
慢性喉炎	4	2.500 483	2.821 654	感觉减退	707	1.864 171	1.708 244
关节活动范围减小	274	2.449 601	2.125 749	口腔肿胀	24	1.857 200	1.734 823
神经麻痹	6	2.413 781	2.406 470	感觉异常	744	1.838 109	1.688 608
感到紧张不安	21	2.283 210	2.062 739	心脏早搏	6	1.827 259	1.868 423
喉咙刺激	196	2.234 036	1.978 976	眶周水肿	12	1.826 230	1.752 746
喘鸣	14	2.205 887	2.038 550	在日常活动中丧失个人独立性	138	1.817 170	1.676 252
臂神经根炎	16	2.176 821	2.003 850	肢体不适	133	1.813 826	1.673 891
唇瘙痒症	12	2.175 521	2.032 853	腱鞘炎	4	1.800 060	2.007 965
注射部位感觉减退	59	2.151 281	1.931 406	皮肤瘙痒症	172	1.794 630	1.658 150
打喷嚏	84	2.133 834	1.914 033	听觉减退	34	1.794 510	1.675 372
眼感觉迟钝	5	2.131 060	2.231 519	注射肢体活动性降低	627	1.778 749	1.643 641
唇红斑	5	2.131 060	2.231 519	肛门失禁	12	1.769 448	1.705 780
眶周肿胀	4	2.095 610	2.345 242	格林-巴利综合征	184	1.758 190	1.630 023
肢体损伤	25	2.092 480	1.912 630	味觉障碍	81	1.753 708	1.631 046
潮红	231	2.057 551	1.852 565	鼻溢	238	1.738 652	1.614 260

在四格表中 a, b, c, d 值, 并计算相应 ROR 值、PRR 值和 95% CI 下限。

2 结果

2.1 ADR 信号结果

共得到目标疫苗相关 ADR 事件 83 833 例, 采用 ROR 法和 PRR 法进行计算, 共得到 ADR 信号 357 个, 其中 ROR 值、PRR 值均重合。以 $a > 3$ 且 $95\% CI/ROR > 1$ 为条件信号进行筛选, 除去与疫苗本身无关的信号, 得到 222 个 ADR 信号。再按 PT 排序, 取强度前 50 名的信号详见表 2, 其中 47 个未在四价流感疫苗说明书中出现。同法按照 ROR 值得 95% CI 下限排序筛选, 按 ROR 值的 95% CI 下限排序的四价流感疫苗信号强度前 50 位的 ADR 信号, 详见表 3。

2.2 ADE 信号累及系统器官

将上述二次筛选后有信号的 PT 及其在 WHO 药品 ADR 术语集累及的系统相对应。在 FDA 上收集到赛诺菲公司生产的 3 种流感疫苗 (Fluzone, Afluria, Fluzone Intradermal Quadrivalent), 葛兰素史克生产的 2 种疫苗 (Fluarix, Flulaval Quadrivalent), 赛克鲁斯生产的 Flucel-vax Quadrivalent 的说明书, 整理并对比所有说明书描述

过的 ADR。结果见表 4。

3 讨论

在 FDA 网站上收集到部分说明书, 新的 ADR 信号中, 可能存在与未收集到的说明书重合部分。表 2 反映了该疫苗 ADR 发生次数, 可见, 发生率较高的 ADR 信号多为全身性损害。与四价流感疫苗说明书上的 ADR 进行对比, 皮肤、用药部位及全身性损害的 ADR 信号大致与说明书相同。注射四价流感疫苗后, 医务人员应注意观察接种者接种部位的瘙痒、肿胀等反应, 以及出现的全身性损害。

由表 3 可见, 相关性最高的 ADR 主要集中在肌肉与骨骼肌损害、中枢及外周神经系统损害和全身性损害, 和以 PT 排序后得到的 ADR 信号相比, 肌肉与骨骼肌系统的 ADR 信号明显增多, 表明接种流感疫苗后的特征性 ADR 主要是肌肉与骨骼肌系统的损害。表 2 中出现的面部器官肿胀在表 3 中也重复出现, 表明接种该疫苗后出现的颜面部外周神经损伤值得关注。

由表 4 可见, 说明书与上市后采集到的 ADR 几乎未涉及肌肉与骨骼肌系统、胃肠道损害、视力损害等, 若接种该疫苗后出现上述情况应多关注。与疫苗说明书相比, 完全未出现的 ADR 信号有 73 个, 未被收纳的信

表4 ADR信号累及系统与新的信号

累及系统	ADR	上市后的ADR	新的ADR
用药部位损害	注射部位疼痛	注射部位脓肿,注射部位蜂窝组织炎,注射部位肿胀	注射部位发热,注射部位硬化,注射肢体活动性降低,注射部位瘀伤,注射部位感觉减退,注射肢体活动性降低
全身性损害	疼痛,发红,肌肉疼痛,肿胀,疲劳,疼痛,寒战,虚弱,发热,萎靡不振,发冷,出汗,异常啼哭	过敏性休克,流感,面部肿胀,胸痛,四肢疼痛,头晕,昏厥血清病	头痛,注射后立即反应,周围肿胀,颈痛,苍白,流感,背痛,肌肉骨骼疼痛,局部反应,灼热感,跌倒,胸部不适,与疫苗接种有关的肩损伤,打喷嚏,肢体损伤,肢体不适
中枢及外周神经系统	嗜睡	痉挛,热痉挛,神经病,神经炎,感觉异常,脑病,脑神经炎,脊髓炎,感觉减退,脑脊髓炎,抽搐,髓鞘炎,臂神经炎	感觉不正常,失去意识,面瘫,神经麻痹,感到紧张不安,在日常活动中丧失个人独立性
肌肉骨骼系统			肌肉骨骼僵硬,关节活动范围减小,肌肉无力,移动性降低,关节噪声,黏液囊炎,臂神经根炎,黏液囊损伤,肩袖综合征,滑膜炎,腱鞘炎
交感副交感神经系统		喉咙紧绷	恶心,潮红,肛门失禁
呼吸系统		咳嗽,呼吸困难,呼吸窘迫,哮喘,支气管痉挛,喉咙紧绷,喉炎,鼻炎,呼吸困难,扁桃体炎	鼻溢,口咽痛,咽部感觉不良,慢性喉炎,喉咙刺激,喘鸣,鼻出血,支气管痉挛,鼻部不适,急性呼吸衰竭,喘息,鼻塞
神经紊乱	易怒	格林-巴尔综合征,斯蒂芬强生症候群,蜂窝组织炎,血小板减少	
免疫功能紊乱			超敏反应
视觉损害		眼充血	眼水肿,眼睑肿胀,眼感觉迟钝,眶周水肿,眶周水肿
胃肠系统	呕吐,食欲不振		舌头不适,口腔感觉不良,口腔感觉减退,口腔肿胀,味觉障碍
心率及心律失常			心脏早搏
肝胆系统损害		淋巴结病	
心血管一般损害		血管性水肿	潮红
听觉和前庭功能损害			听觉减退
皮肤及其附件损害	红斑,硬结,瘀斑	瘙痒,皮疹,荨麻疹,过敏性紫癜,多形红斑	皮肤发热,唇瘙痒症,唇红斑,皮肤瘙痒症
心血管损害		血管炎,血管扩张	

号主要集中在全身性损害、中枢及外周外周神经损害、肌肉与骨骼肌系统、呼吸系统,这也与上市后的ADR分布情况一致,说明现有说明书ADR采集有一定局限性,不够完整。

需要注意的是,本研究中定量信号检测方法产生的ADR信号是基于报告的数量关联而非生物学关联,并不代表该疫苗与ADR间必然的因果联系,且ROR所反映的信号强度均不高,还需要在未来的临床工作中更多地收集与上报,完善数据库数据。尽管本研究的样本基数庞大,但也存在一定的局限性。美国VAERS也存在数据缺失较多、格式不规范的情况。中国药品不良反应监测中心的数据暂时无法获得,且四价流感疫苗在中国的覆盖率远远不如欧美地区,因此加大了在国内收集四价流感疫苗不良事件的难度。本研究中数据主要反映了欧美人种的不良事件统计情况,但可暂时为亚洲人群提供参考。建议临床接种流感疫苗后进行观察,以便收集新的ADR,以及避免严重ADR事件的发生。

参考文献:

[1] 孙波. 流行性感冒危害及接种流行性感冒疫苗的研究[J]. 中国卫生产业, 2016, 13(4): 76-78.
[2] 赵文君. 四价流感疫苗在我国首次获批上市[J]. 科技传播,

2018, 10(12): 9.

[3] VAN PUIJENBROEK, BATE EPA, LEUFKENS HG, et al. A comparison of measure of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reaction[J]. Pharmacoepidemiol Drug Safety, 2002, 11(1): 3-10.
[4] HAUBEN M, ZHOU XF. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. Drug Safety, 2003, 26(3): 159.
[5] CLARK JA, KLINCEWICZ SL, STANG PE. Spontaneous adverse event signaling methods: classification and use with health care treatment products[J]. Epidemiol Rev, 2001, 23(2): 191-210.
[6] EGBERTS AC, MEYBOOM RH, VAN PUIJENBROEK EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples[J]. Drug Safety, 2002, 25(6): 453-458.
[7] WILLEM K, AMERY. Signal generation from spontaneous adverse event reports[J]. Pharmacoepidemiol Drug Safety, 1999, 8(2): 147-150.
[8] HAUBEN M, ZHOU X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. Drug Safety, 2003, 26(3): 159-186.
[9] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 315-321.

(收稿日期: 2019-06-17; 修回日期: 2019-08-21)