

药物不良反应
Adverse Drug Reactions基于 FAERS 数据库联合网络药理学分析常用
抗流感病毒药物相关严重皮肤药物不良反应
及潜在机制Analysis of severe cutaneous adverse drug reactions and potential mechanisms
related to commonly used anti influenza virus drugs based on FAERS database
combined with network pharmacology林 静^{1,2}, 金善子³, 张 文¹,
邹东娜¹(1. 山东第一医科大学 附属省立医院 药学部,
山东 济南 250021; 2. 济南市市中区人民医院
药学部, 山东 济南 250024; 3. 济南市槐荫人民
医院 药剂科, 山东 济南 250021)LIN Jing^{1,2}, JIN Shan - zi³,
ZHANG Wen¹, ZOU Dong - na¹(1. Department of Pharmacy, Provincial
Hospital Affiliated to Shandong First
Medical University, Jinan 250021,
Shandong Province, China; 2.
Department of Pharmacy, Jinan Shizhong
People's Hospital, Jinan 250024,
Shandong Province, China; 3.
Department of Pharmacy, The People's
Hospital Of Huaiyin, Jinan 250021,
Shandong Province, China)

基金项目: 白求恩慈善基金会基金资助项目
(Z04JKM2023E040); 山东省药学会学
术课题基金资助项目 (Kjyw2024 - 1);
吴阶平医学基金会科研专项基金资
助项目 (320.6750.2023 - 26 - 16);
山东省济南市卫生健康委员会科技
计划基金资助项目 (2025201009)

作者简介: 林静 (1990 -), 女, 主管药师, 主要从
事医院药学及临床药学方面的研究
和工作

通信作者: 邹东娜, 副主任药师, 硕士生导师
Tel: (0531)58706621
E - mail: zoudn0412@163.com

摘要:目的 通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据
库, 提取与常用抗流感病毒药物相关严重皮肤药物不良反应 (SCAR), 分析
SCAR 的流行病学特征, 为临床安全用药提供参考; 并运用网络药理学方法探讨
其潜在分子机制。**方法** 收集不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2004 年 1
月至 2024 年 12 月, 以玛巴洛沙韦、奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦为首要怀疑
药品, 以 SCAR 为首选术语 (PT) 的报告, 用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯置信
传播神经网络法 (BCPNN) 对风险信号进行挖掘分析。提取常用抗流感病毒药
物和 SCAR 的靶点, 构建蛋白相互作用网络, 并进行富集分析。**结果** 共收集
263 例 (1.90%) 常用抗流感病毒药物相关的 SCAR, 女性 (55.13%) 多于男性
(35.36%)。除帕拉米韦外均生成阳性信号, 关联度由强到弱依次是玛巴洛沙
韦 [$n=42$, ROR 1.75, 信息分值 (IC) 0.8], 扎那米韦 ($n=53$, ROR 1.61,
IC 0.68) 和奥司他韦 ($n=208$, ROR 1.34, IC 0.42)。阳性 PT 信号按频次排序
前 5 位为水疱、多形性红斑、药疹、中毒性表皮坏死松解症和急性泛发性发疹性
脓疱病。网络药理学研究显示, 酪氨酸蛋白激酶 - 信号转导及转录激活因子
(JAK - STAT) 信号通路可能是常用抗流感病毒药物相关 SCAR 的关键通路。
结论 玛巴洛沙韦、奥司他韦和扎那米韦均有 SCAR 风险, 其中玛巴洛沙韦和扎
那米韦的信号强度较高, 而奥司他韦的报告数量最多, 用药 3 天后应密切关注女
性患者皮肤症状, 警惕 SCAR 的发生。抗流感病毒药物可能通过干预
JAK - STAT 信号通路导致 SCAR, 以期为后续进一步研究提供思路。

关键词: 抗流感病毒药物; 严重皮肤药物不良反应; 美国食品药品监督管理局不良事
件报告系统; 药物警戒; 网络药理学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.021

中图分类号: R978.7 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2026)05-0733-06

Abstract: Objective To extract severe cutaneous adverse reactions
(SCAR) associated with commonly used anti-influenza virus drugs from
the US Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting
system (FAERS) database, analyze the epidemiological characteristics of
SCAR to provide a reference for safe clinical medication, and explore the
underlying molecular mechanisms using network pharmacology. **Methods**

Reports from January 2004 to December 2024 in FAERS database were
collected, in which oseltamivir, peramivir, zanamivir and baloxavir
marboxil were the primary suspected drugs and SCAR was the preferred

term (PT). The reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods were used to mine and analyze adverse drug event (ADE) signals. Targets of commonly used anti-influenza virus drugs and SCAR were extracted, a protein-protein interaction network was constructed, and enrichment analysis was performed. **Results** A total of 263 cases (1.90%) of SCAR related to commonly used anti-influenza virus drugs were collected. Females (55.13%) accounted for a higher proportion than males (35.36%). Positive signals were detected for all drugs except peramivir, with the association strength in descending order, baloxavir marboxil [$n=42$, ROR 1.75, information component(IC)0.8], zanamivir ($n=53$, ROR 1.61, IC 0.68) and oseltamivir ($n=208$, ROR 1.34, IC 0.42). The top 5 PT by frequency were blister, erythema multiforme, drug eruption, toxic epidermal necrolysis and acute generalized exanthematous pustulosis. Network pharmacology analysis showed that the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway may be a key pathway underlying SCAR induced by commonly used anti-influenza virus drugs. **Conclusion** Baloxavir marboxil, oseltamivir and zanamivir carry a risk of SCAR, with baloxavir marboxil and zanamivir showing higher signal intensity, while oseltamivir had the highest number of reports. Close monitoring of skin symptoms in female patients is recommended from 3 days after administration to guard against the occurrence of SCAR. Anti-influenza virus drugs may induce SCAR by regulating the JAK-STAT signaling pathway, which provides insights for further research.

Key words: anti-influenza virus drug; severe cutaneous adverse reaction; the US Food and Drug Administration adverse drug event reporting system; pharmacovigilance; network pharmacology

严重皮肤药物不良反应(severe cutaneous adverse drug reactions, SCAR)包括伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应、中毒性表皮坏死松解症、史-约综合征和急性泛发性发疹性脓疱病^[1],也包括符合严重药物不良反应的皮肤表现^[2],因其可危及生命,成为全球关注的健康问题^[3]。流行性感冒简称流感,发病率和死亡率高^[4]。常用抗流感病毒药物为玛巴洛沙韦、奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦^[5],临床实践中存在使用抗流感病毒药物引起 SCAR 的案例,因此亟需开展该类药物与 SCAR 关联性的研究,为临床安全用药提供参考。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良事件报告系统(FDA adverse drug event reporting system, FAERS)可用于识别和分析药物与潜在的药物不良反应之间的关联^[6]。本研究通过 FAERS 数据库中的病例进行回顾性分析联合网络药理学进行毒理机制研究,探讨4种临床常用的抗流感病毒药物(玛巴洛沙韦、奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦)与 SCAR 的关联性及其可能机制,以期临床早期识别 SCAR 及抗流感病毒药物的安全应用提供参考。

材料与方法

1 数据来源与处理

本研究的数据来源于 FAERS 数据库中 2004 年 1 月至 2024 年 12 月的病例数据,根据 FDA 推荐的两

步去重法,选取人口学信息表中的案例编号(CASEID)、FDA 收到报告日期(FDA_DT)和唯一主标识码(PRIMARYID)字段,相同 CASEID 的报告保留最大的 FDA_DT 值;其次,对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留最大的 PRIMARYID 值^[7],剔除重复报告。

2 数据提取

从 FAERS 数据库中提取玛巴洛沙韦、奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦 2004 年 1 月至 2024 年 12 月期间为“首要怀疑药品”的所有不良事件(adverse drug events, ADE)报告。按照国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)25.0 版中 ADE 术语集的首选术语(preferred terms, PT)对 ADE 进行编码;根据 MedDRA 25.0 版中的“标准 MedDRA 分析查询(standardized MedDRA queries, SMQ)”,广义范围的“严重皮肤不良事件(SMQ)”项下的 72 个 PT 作为研究对象^[2, 8]。得到常用抗流感病毒药物的 SCAR 相关的报告,提取报告中患者的性别、年龄、结局、适应症及上报者,进行描述性统计分析。

发病时间为“THER”文件中的“START_DT”(抗流感病毒药物开始使用的日期)与“DEMO”文件中的“EVENT_DT”(不良事件发生日期)之间的持续时间^[9]。提取具有发病时间数据的报告,排除不准确的缺失的数据和输入错误的报告,计算发病时间。

3 信号挖掘

本研究运用不成比例分析法进行不良反应信号

挖掘分析,分析方法包括报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)^[10]和贝叶斯置信传播神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)^[11-12]。ROR法检测标准为同时满足至少3份ADE报告和ROR的95%置信区间(confidence interval, CI)下限大于1^[13]。BCPNN法的信号检测指标为信息成分(information component, IC)值,其检测标准为95% CI 下限(IC025) > 0^[2]。BCPNN法在报告数量较少时,可以避免假阳性信号的发生^[14]; ROR有助于减少报告较少的事件中的偏差,BCPNN擅长组合和交叉验证多源数据^[15]。为了提高信号挖掘的灵敏度,本研究联合ROR法和BCPNN法进行挖掘分析,2种方法中任一方法检出阳性信号,则判定为可疑信号,提示该药与该药物不良反应具有统计学关联。

4 常用抗流感病毒药物和SCAR靶点的获取

通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取常用抗流感病毒药物的分子式,用 PharmMapper 数据库(<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)和 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>),获得常用抗流感病毒药物的作用靶点,并进行标准化。通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),设置筛选标准为“相关评分 ≥ 50 ”,获取 SCAR 相关靶点。取常用抗流感病毒药物与 SCAR 的交集基因作为该研究的潜在目标基因。

5 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络

用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),导入上述获得的潜在目标基因,指定“Homo sapiens”物种,进行蛋白质-蛋白质相互作用网络分析,计算相互作用网络中节点的度值。

6 富集分析

通过 DAVID (<https://davidbioinformatics.nih.gov/home.jsp>)数据库对潜在目标基因进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路分析和基因本体(gene ontology, GO)功能分析。用 $P < 0.01$ 确定主要通路及基因本体功能。

结 果

1 ADE 报告基本信息

共收集 13 850 例与常用抗流感病毒药物相关的报告,其中 1.90% (263 例/13 850 例)为 SCAR 报告,其中玛巴洛沙韦 2.27% (41 例/1 804 例),奥司他韦

1.86% (177 例/9 521 例),帕拉米韦 1.67% (5 例/299 例),扎那米韦 1.80% (40 例/2 226 例)。玛巴洛沙韦相关 SCAR 报告 2019 年最多,奥司他韦 2018 年最多,帕拉米韦和扎那米韦 SCAR 报告上报年份波动范围较小。

收集到的 263 例 SCAR 报告中女性居多,但帕拉米韦男性居多;年龄主要集中在 18~64 岁成年人,但扎那米韦 18 岁以下未成年比例较大;除帕拉米韦外,主要的上报者为医疗专业人士;不良事件的结局主要为导致其他重要医学事件;适应症主要为流行性感冒 66.54% (175 例/263 例),还收集到奥司他韦和扎那米韦预防性抗病毒治疗的 SCAR 报告;常用抗流感病毒药物相关 SCAR 的发病时间大部分在 10 d 内,玛巴洛沙韦、奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦相关 SCAR 发病中位数时间分别为 2、3、2 和 2.5 d,见表 1。

2 信号挖掘

SMQ 水平的信号检测揭示常用抗流感病毒药物与 SCAR 之间的关联。玛巴洛沙韦信号强度最强($n=42$, ROR 1.75, IC 0.8),奥司他韦 SCAR 数量最多($n=208$, ROR 1.34, IC 0.42),见表 2。

PT 水平下 SCAR 信号挖掘显示,阳性 PT 信号按频次排序前 5 位为水疱、多形性红斑、药疹、中毒性表皮坏死松解症和急性泛发性发疹性脓疱病。挖掘出玛巴洛沙韦 6 个阳性 PT 信号,其中外阴溃疡信号强度最强,外阴溃疡和全身剥脱性皮炎为其特有信号,且发现 3 个药品说明书未记载的新的药物不良反应;奥司他韦阳性信号 10 个,8 个为新的药物不良反应,其中获得性大疱性表皮松解症信号强度最强,急性泛发性发疹性脓疱病、获得性大疱性表皮松解症、舌苔剥脱、阴道溃疡和生殖器溃疡为其特有信号,见表 3。

表 2 常用抗流感病毒药物相关 SCAR 标准 MedDRA 分析查询(SMQ)水平信号分析

Table 2 Signal analysis of SCAR standardized MedDRA queries (SMQ) levels associated with commonly used anti-influenza viral drugs

Item	Number of SCARs reports	ROR (95% CI)	IC (IC025)
Baloxavir marboxil	42	1.75 (1.29 - 2.37)	0.8 (0.36)
Oseltamivir	208	1.34 (1.17 - 1.54)	0.42 (0.22)
Peramivir	5	1.49 (0.62 - 3.60)	0.57 (-0.61)
Zanamivir	53	1.61 (1.23 - 2.11)	0.68 (0.28)
Total	308	1.43 (1.28 - 1.60)	0.51 (0.35)

SCAR: Severe cutaneous adverse reactions; ROR: Reporting odds ratio; CI: Confidence interval; IC: Information component.

3 常用抗流感病毒药物与 SCAR 的网络药理学分析

用 PharmMapper 数据库获得 282 个常用抗流感病毒药物作用靶点,用 GeneCards 数据库获得 358 个 SCAR 靶点,取 2 者交集,获得 29 个潜在目标靶点。用 String 数据库制作蛋白相互作用网络,蛋白相互作用网络中节点度值反映基因在网络的重要程度,按节点度值排名前 5 的为 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1

(AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)、半胱天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase 3, CASP3)和信号转导与转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)。

通过 DAVID 数据库对上述潜在 29 个目标基因进行 KEGG 和 GO 富集分析,共获得 62 个分子功能

表 1 常用抗流感病毒药物相关 SCAR 报告的基本信息

Table 1 Basic information on SCAR reports related to commonly used anti-influenza virus drugs

Item	Baloxavir marboxil (n = 41)	Oseltamivir (n = 177)	Peramivir (n = 5)	Zanamivir (n = 40)	Total (n = 263)
Sex (n, %)					
Female	24 (58.54)	97 (54.80)	2 (40.00)	22 (55.00)	145 (55.13)
Male	14 (34.15)	59 (33.33)	3 (60.00)	17 (42.50)	93 (35.36)
Unknown	3 (7.32)	21 (11.86)	0 (0)	1 (2.50)	25 (9.89)
Age (n, %)					
< 18	7 (17.07)	36 (20.34)	0 (0)	18 (45.00)	61 (23.19)
18 - 64	19 (46.34)	75 (42.37)	3 (60.00)	13 (32.50)	110 (41.83)
65 - 84	4 (9.76)	16 (9.04)	0 (0)	0 (0)	20 (7.60)
≥ 85	0 (0)	8 (4.52)	1 (20.00)	0 (0)	9 (3.42)
Unknown	11 (26.83)	42 (23.73)	1 (20.00)	9 (22.50)	63 (23.95)
Reporter (n, %)					
Consumer	4 (9.76)	72 (40.68)	5 (100)	9 (22.50)	90 (34.22)
Healthcare professional	37 (90.24)	95 (53.67)	0 (0)	19 (47.50)	163 (61.98)
Unknown	0 (0)	10 (5.65)	0 (0)	12 (30.00)	10 (3.80)
Outcome (n, %)					
Resulted in death	0 (0)	6 (3.39)	1 (20.00)	1 (2.50)	8 (3.04)
Resulted in disability	0 (0)	2 (1.13)	0 (0)	0 (0)	2 (0.76)
Life-threatening	1 (2.44)	12 (6.78)	2 (40.00)	4 (10.00)	19 (7.22)
Resulted in hospitalization	10 (24.39)	43 (24.29)	1 (20.00)	13 (32.50)	67 (25.48)
Resulted in other important medical event	21 (51.22)	50 (28.25)	1 (20.00)	20 (50.00)	92 (34.98)
Unknown	9 (21.95)	64 (36.16)	0 (0)	2 (5.00)	75 (28.52)
Indication (n, %)					
Influenza	37 (90.24)	101 (57.06)	3 (60.00)	34 (85.00)	175 (66.54)
Antiviral prophylaxis	0 (0)	15 (8.47)	0 (0)	1 (2.50)	16 (6.08)
Influenza-like illness	0 (0)	11 (6.21)	0 (0)	0 (0)	11 (4.18)
Upper respiratory tract infection	0 (0)	6 (3.39)	0 (0)	0 (0)	6 (2.28)
H1N1 influenza	0 (0)	5 (2.82)	0 (0)	0 (0)	5 (1.90)
COVID-19 pneumonia	0 (0)	3 (1.69)	0 (0)	0 (0)	3 (1.14)
Bronchitis	0 (0)	1 (0.56)	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)
Positive for influenza A virus	0 (0)	1 (0.56)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Nasopharyngitis	0 (0)	1 (0.56)	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)
Viral pneumonia	0 (0)	1 (0.56)	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)
Viral infection	0 (0)	1 (0.56)	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)
Chills	0 (0)	1 (0.56)	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)
Unknown	4 (9.76)	30 (16.95)	2 (40.00)	5 (12.50)	41 (15.59)
Time to onset (n, %)					
0 - 3 d	17 (41.46)	38 (21.47)	2 (40.00)	13 (32.50)	70 (26.62)
4 - 6 d	2 (4.88)	16 (9.04)	0 (0)	3 (7.50)	21 (7.98)
7 - 9 d	1 (2.44)	8 (4.52)	0 (0)	1 (2.50)	10 (3.80)
≥ 10 d	2 (4.88)	5 (2.82)	0 (0.00)	0 (0)	7 (2.66)
Unknown	19 (46.34)	110 (62.15)	3 (60.00)	23 (57.50)	155 (58.94)

H1N1; Influenza A (H1N1) virus; COVID-19; Coronavirus disease 2019.

(molecular function, MF) 项目、217 个生物过程 (biological process, BP) 项目、27 个细胞组分 (cellular component, CC) 项目和 86 个 KEGG 通路, P 值越小表明交集基因与该通路的相关性越大, 按照 P 值由小至大排序前 5 位的信号

通路为 Th1 和 Th2 细胞分化、Th17 细胞分化、趋化因子信号通路、松弛素信号通路和酪氨酸蛋白激酶 - 信号转导及转录激活因子 (Janus kinase - signal transducer and activator of transcription, JAK - STAT) 信号通路。

表 3 常用抗流感病毒药物相关 SCAR 首选术语 (PT) 水平信号分析

Table 3 Signal analysis of SCAR preferred terms (PT) levels associated with commonly used anti-influenza viral drugs

PT	Drug	<i>n</i>	ROR (95% CI)	IC (IC025)
Erythema multiforme	Baloxavir marboxil	14	24.42 (14.44 - 41.29)	4.60 (3.86)
	Oseltamivir	17	4.58 (2.85 - 7.38)	2.19 (1.51)
	Peramivir ^a	2	25.01 (6.24 - 100.28)	4.64 (2.97)
	Zanamivir ^a	10	12.67 (6.81 - 23.57)	3.66 (2.79)
Drug eruption	Baloxavir marboxil	12	11.40 (6.47 - 20.1)	3.51 (2.7)
	Peramivir	1	6.81 (0.96 - 48.41)	2.76 (0.72)
	Zanamivir	8	5.52 (2.76 - 11.05)	2.46 (1.5)
Oral mucosal blistering	Oseltamivir ^a	6	2.36 (1.06 - 5.25)	1.24 (0.14)
	Zanamivir	2	3.69 (0.92 - 14.76)	1.88 (0.22)
Toxic epidermal necrolysis	Oseltamivir	18	3.06 (1.93 - 4.87)	1.61 (0.95)
	Peramivir	2	15.8 (3.94 - 63.37)	3.98 (2.31)
Oropharyngeal blisters	Oseltamivir ^a	3	4.49 (1.44 - 13.92)	2.16 (0.72)
	Zanamivir	1	7.02 (0.99 - 49.86)	2.81 (0.77)
Toxic rash	Baloxavir marboxil	2	3.23 (0.81 - 12.94)	1.69 (0.03)
	Zanamivir	3	3.53 (1.14 - 10.96)	1.82 (0.38)
Oculomucocutaneous syndrome	Baloxavir marboxil ^a	1	37.60 (5.28 - 267.65)	5.23 (3.18)
	Zanamivir ^a	2	54.89 (13.68 - 220.33)	5.77 (4.1)
Blister	Oseltamivir ^a	45	2.07 (1.55 - 2.78)	1.05 (0.62)
Acute generalized exanthematous pustulosis	Oseltamivir ^a	8	2.64 (1.32 - 5.29)	1.4 (0.44)
Epidermolysis bullosa acquisita	Oseltamivir ^a	1	21.74 (3.03 - 155.81)	4.43 (2.37)
Desquamation of tongue coating	Oseltamivir ^a	1	7.05 (0.99 - 50.18)	2.81 (0.77)
Vulvar ulcer	Baloxavir marboxil ^a	1	60.16 (8.44 - 428.89)	5.90 (3.86)
Vaginal ulcer	Oseltamivir ^a	1	6.07 (0.85 - 43.22)	2.60 (0.55)
Genital ulcer	Oseltamivir ^a	2	7.85 (1.96 - 31.45)	2.97 (1.3)
Mucosal erosion	Zanamivir ^a	4	51 (19.09 - 136.26)	5.66 (4.37)
Generalized exfoliative dermatitis	Baloxavir marboxil ^a	1	5.26 (0.74 - 37.39)	2.40 (0.35)
Labial epidermal exfoliation	Zanamivir ^a	2	18.13 (4.53 - 72.59)	4.18 (2.51)

PT: Preferred terms; ^a: Adverse drug reactions not described in the instructions.

讨 论

本研究显示, 常用抗流感病毒药物相关 SCAR 报告女性多于男性, 年龄主要集中在 18 至 64 岁成年人, 与 SCAR 的流行病学一致^[16]。ALVESTAD 等^[17]研究显示, SCAR 发病率女性 (19%) 显著多于男性 (8%)。可能是 SCAR 免疫过程受性激素的影响, 雌激素在病理和生理上增强免疫反应, 而雄激素能抑制炎症反应^[17-19]。上报数量在 2018 年和 2019 年达到高峰, 随后呈下降趋势, 这可能与全球新冠流行期间加强防护措施致感染流感病毒减少相关^[20]。主要适应症为流行性感冒及其相关症状, 也存在超说明书用药的情况, 提醒临床严格把握适应症, 以避免不必要

的 ADE 发生。SCAR 通常预示着不良预后^[3], 本研究 SCAR 相关的报告中 3.04% (8 例/263 例) 患者死亡, 7.22% (19 例/263 例) 患者危及生命。SCAR 的发病中位数时间为 2 ~ 3 d, 在既往研究发病时间范围内^[1], 进一步说明了本研究的可信性。因此, 临床应用抗流感病毒药物时需及时识别 SCAR 并采取适当的措施, 警惕 SCAR 的发生。

信号挖掘显示, 除帕拉米韦外, 其他药品均呈阳性信号, 提示玛巴洛沙韦、奥司他韦和扎那米韦均有 SCAR 风险, 其中玛巴洛沙信号强度最强, 奥司他韦报告数量最多。本研究仅提取 5 例帕拉米韦相关 SCAR 报告, 帕拉米韦为阴性信号可能与报告数量较少相关, 其 SCAR 相关性需要更多真实世界数据进行分析与研究。

网络药理学分析显示,AKT1、EGFR 和 IL-2 在蛋白相互作用网络中节点度值大,JAK-STAT 信号通路、松弛素信号通路和趋化因子信号通路 P 值小。药物相关 SCAR 风险可能与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)有关^[21]。一项病例报告表明,我国9岁女童服用奥司他韦2 d后出现SCAR,发现HLA-A*0206 阳性^[22],HLA-A也在本研究目标基因范围内。JAK-STAT 信号通路与SCAR的发生率和死亡率有关^[23]。提示常用抗流感病毒药物可能通过上述基因与通路SCAR相关,但还需进一步体内外实验验证。

本研究提示:示玛巴洛沙韦、奥司他韦和扎那米韦均有SCAR风险,其中玛巴洛沙韦和扎那米韦的信号强度较高,而奥司他韦的报告数量最多,女性风险高于男性,发病时间为2~3 d,常用抗流感药物可能通过HLA-A基因和JAK-STAT 信号通路导致SCAR,以期临床早期识别、干预常用抗流感病毒药物相关SCAR提供参考,并为后续进一步研究提供思路。

参考文献:

- [1] DUONG T A, VALEYRIE - ALLANORE L, WOLKENSTEIN P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [J]. *Lancet*, 2017,390(10106): 1996—2011.
- [2] 龙霞,黄孟文,蒲诗云,等. FAERS 中免疫检查点抑制剂相关严重皮肤不良反应数据挖掘[J]. *中国药房*, 2023,34(22): 2760—2765.
- [3] ZHOU L, YANG J, XIAO M, et al. Severe cutaneous adverse reactions due to antibiotics therapy: A pharmacovigilance analysis of FDA adverse event reporting system events [J/OL]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023; 1—8. 2023 - 11 - 08 [2025 - 10 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37937960/>.
- [4] PAULES C, SUBBARAO K. Influenza [J]. *Lancet*, 2017,390(10095): 697—708.
- [5] UYEKI T M, HUI D S, ZAMBON M, et al. Influenza [J]. *Lancet*, 2022,400(10353): 693—706.
- [6] 杜雪亭,高玲娜,朱小丽,等. 基于不良事件报告系统数据库对未成年人使用生长激素类制剂的不良反应评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2025,41(15): 2177—2182.
- [7] TANG S, WU Z, XU L, et al. Adverse reaction signals mining and hemorrhagic signals comparison of ticagrelor and clopidogrel: A pharmacovigilance study based on FAERS [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022,13: 970066. 2022 - 10 - 03 [2025 - 10 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36263117/>.
- [8] BOMZE D, SPRECHER E, GELLER S. Severe cutaneous adverse reactions associated with systemic ivermectin: A pharmacovigilance analysis [J]. *J Dermatol*, 2022,49(8): 769—774.
- [9] SHU Y, DING Y, LIU L, et al. Cardiac adverse events associated with quetiapine: Disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023,29(9): 2705—2716.
- [10] ROTHMAN K J, LANES S, SACKS S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004,13(8): 519—523.
- [11] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998,54(4): 315—321.
- [12] ALMENOFF J S, LACROIX K K, YUEN N A, et al. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: Implications for use in a pharmacovigilance department [J]. *Drug Saf*, 2006,29(10): 875—887.
- [13] BATE A, EVANS S J. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009,18(6): 427—436.
- [14] HUANG J, ZHAO Y, CAO Y, et al. Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors associated gastrointestinal obstruction, perforation, and ulceration: An analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS) [J]. *Int J Clin Pharm*, 2022,44(4): 993—1003.
- [15] HUANG F, SAN X, LIU Q, et al. Signal mining and risk analysis of alprazolam adverse events based on the FAERS database [J]. *Sci Rep*, 2024,14(1): 7489.
- [16] MUKHERJEE E M, PARK D, MARTIN - POZO M, et al. Characterization of demographics, drug latency, and mortality of severe cutaneous adverse reactions in an FDA pharmacovigilance database [J/OL]. *medRxiv*, 2025. 2025 - 08 - 14 [2025 - 10 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40093226/>.
- [17] ALVESTAD S, LYDERSEN S, BRODTKORB E. Rash from antiepileptic drugs: Influence by gender, age, and learning disability [J]. *Epilepsia*, 2007,48(7): 1360—1365.
- [18] DA S J. Sex hormones and glucocorticoids: Interactions with the immune system [J/OL]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999,876: 102—117, 117—118. 1999 - 06 - 22 [2025 - 10 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415599/>.
- [19] OSMAN M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy [J]. *Arch Dis Child*, 2003,88(7): 587—590.
- [20] 何琳,陈佳,王双梅,等. 真实世界抗流感病毒药物玛巴洛沙韦和奥司他韦安全性研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024,44(8): 935—940.
- [21] CHUNG W H, HUNG S I, HONG H S, et al. Medical genetics: A marker for Stevens - Johnson syndrome [J]. *Nature*, 2004,428(6982): 486.
- [22] ZUO W, WEN L P, LI J, et al. Oseltamivir induced Stevens - Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - case report [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(19): e15553. 2019 - 05 - 13 [2025 - 10 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083216/>.
- [23] STERN R S, DIVITO S J. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Associations, outcomes, and pathobiology - thirty years of progress but still much to be done [J]. *J Invest Dermatol*, 2017,137(5): 1004—1008.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025 - 11 - 18)