

基于FAERS数据库的替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较

魏安华, 曾露, 王璐, 刘东, 贡雪芃

华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部(武汉 430030)

【摘要】目的 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库对替诺福韦二吡呋酯(TD)和丙酚替诺福韦(TA)的不良事件(AE)及肾脏安全性进行数据挖掘, 以为临床安全用药提供参考。**方法** 分别采用报告比值比法、比例报告比值法、综合标准法和贝叶斯置信度递进神经网络法, 对FAERS数据库中2004年第1季度至2023年第1季度的TD和TA相关AE报告进行数据挖掘, 分析风险信号分布及强度, 并采用标准国际医学用语词典(MedDRA)分析查询(SMQ)检索其中的“急性肾脏衰竭”和“慢性肾脏疾病”报告并开展深入分析。**结果** 分别提取到TD和TA为首要怀疑药物的AE报告19 530份和1 587份, 男性均多于女性, 年龄集中分布于45~65岁, 同时满足4种挖掘方法的信号数分别为185和68个。两药的高频AE分布存在明显差异, TD显示以骨骼和肾脏疾病为主要风险信号, 表现为骨密度降低、骨骼损伤、骨质疏松症、慢性肾脏疾病、肾衰竭等; TA以全身性疾病为主, 骨骼和肾脏损伤相关报告很少, 且多数为阴性信号。进一步肾脏安全性AE相关信号显示相似的结果。**结论** TD和TA在高频AE、系统器官分布和总体安全性等方面存在一定差异, 特别是肾脏和骨骼安全性。既往存在肾脏和骨骼疾病的患者可优选TA, 但应考虑TA上市时间短, 目前报告数量少可能带来的偏差。临床应持续关注两药的安全性。

【关键词】 替诺福韦二吡呋酯; 丙酚替诺福韦; 慢性乙型肝炎; 药品不良事件; 信号; 数据挖掘; 药物警戒

Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database

An-Hua WEI, Lu ZENG, Lu WANG, Dong LIU, Xue-Peng GONG

Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China

Corresponding author: Xue-Peng GONG, Email: g1020947167@163.com

【Abstract】Objective To explore the adverse events and renal safety of tenofovir disoproxil (TD) and tenofovir alafenamide (TA) by data mining from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide reference for clinical drug safety. **Methods** The adverse events of TD and TA reported in FAERS database between the first quarter of 2004 and the first quarter of 2023 were analyzed with the methods

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312006

通讯作者: 贡雪芃, 博士, 副主任药师, Email: g1020947167@163.com

of the reporting odds ratio (ROR) method, proportional reporting ratio (PRR) method, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) method, and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) method. The distribution and intensity of risk signals of the data were analyzed, and the SMQ search tool was employed to conduct in-depth analysis of "acute renal failure" and "chronic kidney disease". **Results** A total of 19 530 and 1 587 reports were extracted as primary suspect drugs for TD and TA. There were more males than females were found in reports, and the age was concentrated in 45-65 years old, and the number of signals satisfying the four excavation methods was 185 and 68, respectively. The high-frequency adverse event distribution showed significant differences between TD and TA. The main risk signals of TD were bone and renal diseases, manifested as decreased bone density, bone injury, osteoporosis, chronic kidney disease, and renal failure. The main risk signals of TA was systemic disease with few reports of bone and renal damage, most of which were negative signals. Further analysis of renal safety showed similar results. **Conclusion** There are certain differences in terms of high-frequency adverse events, systemic organ distribution, and overall safety between TD and TA, especially the safety of renal and bone. Patients with pre-existing renal and bone diseases prefer TA to TD, however, the short time to market and the deviation caused by the small number of reports for TA, the safety of the two drugs should be continuously paid attention to.

【Keywords】 Tenofovir disoproxil; Tenofovir alafenamide; Chronic hepatitis B; Adverse event; Signal; Data mining; Pharmacovigilance

药物性肾损伤 (drug induced kidney injury, DIKI) 是指肾脏对治疗剂量药物的不良反应和因药物过量或不合理使用而出现的毒性反应,是具有不同临床特征和病理类型的一组疾病^[1]。目前,已知能诱发肾毒性的药物种类繁多,可以是单一药物亦可能是多种药物联合应用,其损伤机制多样,临床表现各异,以急性肾小管坏死和急性间质性肾炎最为常见。一项针对我国人群的横断面调查研究^[2]显示,院内 DIKI 发生率 37.50%,涉及药物高达 1 642 种,住院死亡率为 13.88%,是院内死亡的独立危险因素。因此,亟待加强肾毒性药物管理,降低患者 DIKI 的发生风险。

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 作为临床常见传染病,可能逐渐进展为肝硬化甚至肝癌,危及生命^[3]。据估计,2019 年全世界共有 2.9 亿 CHB 患者^[4],而中国作为乙型肝炎病毒携带率最高的国家之一,防治至关重要^[5]。目前核苷(酸)类似物是 CHB 的主要治疗手段,具有迅速抑制病毒复制、口服方便、安全性良好等特点^[6]。国内外指南^[7-8]均推荐替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil, TD) 和丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide, TA) 作为首选治疗药物,

两者作用机制相同,经口服后转化为二磷酸替诺福韦,通过结合脱氧核糖底物而抑制病毒聚合酶活性,从而阻碍病毒复制,发挥抗病毒作用^[9]。在临床试验阶段 TD 表现出较好安全性,但上市后随着用药人群增加、用药时间延续,肾小管坏死、急性肾衰竭和范可尼综合征等肾脏相关不良事件 (adverse event, AE) 的报道显著增加,引起临床高度重视^[5-6]。而 TA 目前报道的不良反 应不多,其作为 TD 的升级版,凭借低耐药、安全性好及疗效佳等优点在临床不断推广。因此,在针对 TA 与 TD 的用药安全性,特别是备受关注的肾毒性对比研究缺乏的现状下,本研究基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS),从安全性角度对 TA 与 TD 的 AE 信号进行分析,以期 为 CHB 抗病毒药物临床安全应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库从 2004 年第 1 季度至 2023 年第 1 季度总共 77 个季度的数据,导入 SAS 9.4 软件中,依据 FAERS 数据说明文件进行

数据清理, 删除重复报告后导入 SQL sever, 并选择其中患者个人信息表 (DEMO)、药品使用记录表 (DRUG)、患者不良事件记录表 (REAC)、患者结局信息表 (OUTC) 进行统计分析。

1.2 药品不良事件编码

采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 中的首选语 (preferred terms, PT) 进行编码, 基于 MedDRA 26.0 版对其进行汉化处理。同时为增加信号检测的特异度, 采用标准 MedDRA 分析查询 (standard MedDRA query, SMQ), 分别对“急性肾衰竭”和“慢性肾脏疾病”项下 51 和 202 个 PT 进行分析。

1.3 数据提取

以 FDA 批准和不良反应公众数据库中检索出的药品名称为标准, 通过 MySQL 8.0 软件对替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦的通用名和商品名在 DRUG 文件中“drugname”字段进行模糊匹配, 并提取“role_cod”字段为首要怀疑药物 (primary suspect, PS) 的目标药物报告: TD 和 TA, 并映射至对应系统/器官分类 (system organ classification, SOC) 层级。

1.4 信号挖掘方法

本研究采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值 (PRR) 法、综合标准 (MHRA) 法和贝叶斯置信度递进神经网络 (BCPNN) 法进行 AE 信号挖掘, 方法基于比例失衡法四格表 (表 1), 利用相应的公式计算^[10-13]。ROR 法中报告数 $a \geq 3$ 、且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 , 则为 1 个信号; PRR 法中报告数 $a \geq 3$ 、且 PRR 的 95%CI 下限 > 1 , 则为 1 个信号; MHRA 法中报告数 $a \geq 3$ 、 $PRR > 2$, 且 $\chi^2 > 4$, 则为 1 个信号; BCPNN 法中报告数 $a \geq 3$ 、且可信区间下限 ($IC_{0.25}$) > 0 , 则提示 1 个信号, IC 值越大, 关联性越强, $0 < IC_{0.25} \leq 1.5$ 提示弱信号, $1.5 < IC_{0.25} \leq 3$ 提示中信号, $IC_{0.25} > 3$ 提示强信号, 通过阈值筛选出有信号的 PT。

表1 比值失衡法四格表

Table 1. Four fold table of disproportionality measures

药物	目标AE报告数	其他AE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 TD和TA的AE报告基本情况

分别纳入以 TD 和 TA 为 PS 的 AE 报告 19 530 份和 1 587 份, 具体见表 2。男性为主要报告人群, TD 和 TA 的男女比例分别为 2.12 : 1 和 1.40 : 1, 其中 TD 的报告中男性 11 927 份, 占比 61.07%, TA 的报告中男性 900 份, 占比 56.71%。患者年龄以青中年为主, TD 和 TA 的中位年龄分别为 50 岁和 57 岁, 主要分布在 45~65 岁, 分别为 6 430 例 (32.92%) 和 422 例 (26.59%)。报告国家以美国为首, 分别上报 15 409 和 1 129 例, 占比 78.90% 和 71.14%, 其次为日本、中国、加拿大和法国等。TD 报告从 2004 年开始呈现逐年上升趋势, 2021 年达到峰值 (6 784 例, 34.74%); TA 2016 年在美国获批上市后, 报告数也呈上升趋势。从患者转归情况来看, TD 主要集中在其他重要医学事件 (17 308 例, 88.62%), TA 的情况与之相似。

2.2 基于SOC的AE信号情况

采用 4 种信号挖掘方法获得的病例数和信号数见表 3, TD 和 TA 同时满足 4 种方法的风险信号数分别为 185 和 68 个, 映射到 27 个 SOC。两者在风险信号数和映射 SOC 方面均存在明显差异。TD 主要集中在肾脏和骨骼, 报告数前三位的 SOC 是肾脏及泌尿系统疾病 (25 213 例), 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (21 642 例) 和各类损伤、中毒及操作并发症 (19 746 例), 构成比高达 24.18%, 20.75% 和 18.94%; 信号数前三位的 SOC 是各类检查 (37 个信号, 以肾脏、泌尿道检查及尿液分析为主)、各类损伤、中毒及操作并发症 (27 个信号) 和肾脏及泌尿系统疾病 (25 个信号)。而 TA 报告数前三位的 SOC 是各类损伤、中毒及操作并发症 (582 例, 20.50%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (355 例, 12.50%) 和各类检查 (267 例, 9.40%), 肾脏和肌肉骨骼相关的信号较少。

2.3 TD和TA前10位AE信号情况

采用 4 种信号挖掘方法对以 TD 和 TA 为 PS 的 AE 进行信号分析。报告病例数排序前 10 位的 AE 中, TD 主要与肌肉骨骼相关, 包括骨密度降低、骨骼损伤、骨坏死、骨质流失、多发性骨折和骨质疏松症, 以及与肾脏疾病相关的肾损伤、

表2 FAERS中TD和TA相关AE报告的基本信息

Table 2. Primary information of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide-related AE reported in FAERS

变量	报告数 (构成比%)	
	TD	TA
性别		
女性	5 613 (28.74)	644 (40.58)
男性	11 927 (61.07)	900 (56.71)
不清楚	1 990 (10.19)	43 (2.71)
年龄 (岁)		
<18	163 (0.83)	0 (0.00)
18~<45	3 887 (19.90)	194 (12.22)
45~<65	6 430 (32.92)	422 (26.59)
65~<75	827 (4.23)	197 (12.41)
≥75	181 (0.93)	107 (6.74)
不清楚	8 042 (41.18)	667 (42.03)
报告国家		
美国	15 409 (78.90)	1 129 (71.14)
日本	252 (1.29)	300 (18.90)
中国	400 (2.05)	57 (3.59)
加拿大	316 (1.62)	6 (0.38)
法国	534 (2.73)	2 (0.13)
转归		
死亡	778 (3.98)	111 (6.99)
危及生命	200 (1.02)	17 (1.07)
入院或延长住院时间	2 401 (12.29)	336 (21.17)
导致畸形	172 (0.88)	10 (0.63)

续表2

变量	报告数 (构成比%)	
	TD	TA
先天畸形	268 (1.37)	2 (0.13)
需要干预以预防永久性损伤	21 (0.11)	1 (0.06)
其他重要医学事件	17 308 (88.62)	496 (31.25)
报告年份		
2004年	195 (1.00)	0
2005年	244 (1.25)	0
2006年	138 (0.71)	0
2007年	179 (0.92)	0
2008年	160 (0.82)	0
2009年	152 (0.78)	0
2010年	138 (0.71)	0
2011年	164 (0.84)	0
2012年	186 (0.95)	0
2013年	230 (1.18)	0
2014年	433 (2.22)	0
2015年	920 (4.71)	0
2016年	578 (2.96)	2 (0.13)
2017年	585 (3.00)	80 (5.04)
2018年	598 (3.06)	228 (14.37)
2019年	512 (2.62)	346 (21.80)
2020年	2 852 (14.60)	284 (17.90)
2021年	6 784 (34.74)	316 (19.91)
2022年	3 458 (17.71)	285 (17.96)
2023年	1 024 (5.24)	46 (2.90)

慢性肾脏疾病和肾衰竭。而 TA 在产品漏用、头痛、疲劳、皮疹、头晕、瘙痒、背痛、关节痛等 PT 中发生较多，具体见表 4。

2.4 基于SMQ的肾脏AE分析

基于 SMQ 对肾脏 AE 相关的“急性肾脏衰竭”和“慢性肾脏疾病”进行分析，结果见表 5 和表 6。TD 报告的急性肾脏衰竭相关 AE 共 7 602 例，整体而言 BCPNN 法提示强信号，其中 6 个 PT(透析、氮质血症、急性肾损伤、肾功能损伤、肾衰竭和中毒性肾病)提示阳性信号，以肾衰发生频次最高(5 506 例，强信号)，具体见表 5；而 TA 仅

报告 38 例，结果提示弱信号，而针对 TD 的高频信号——急性肾损伤，TA 显示为阴性。TD 报告的慢性肾脏疾病相关 AE 共 12 110 例，明显高于急性肾脏衰竭(7 602 例)，BCPNN 法整体提示强信号，其中 9 个 PT(矿物质和骨代谢异常、肾移植、透析、继发性甲状旁腺功能亢进症、肾纤维化、慢性肾脏疾病、肾衰竭、终末期肾脏疾病和肾源性贫血)提示阳性信号；而 TA 仅报告 26 例，结果提示弱信号，且以透析或血液透析为主，具体见表 6。

表3 FAERS中TD和TA相关AE报告的SOC情况
Table 3. System organ classification of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide-related AE reported in FAERS

SOC	病例数		构成比 (%)		ROR法信号数		PRR法信号数		MHRA法信号数		BCPNN法信号数	
	TD	TA	TD	TA	TD	TA	TD	TA	TD	TA	TD	TA
产品问题	55	27	0.05	0.95	0	1	0	1	0	1	0	1
代谢及营养类疾病	1 240	46	1.19	1.62	11	1	11	1	10	2	8	1
耳及迷路类疾病	51	5	0.05	0.18	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆系统疾病	648	76	0.62	2.68	6	8	6	8	6	9	6	7
感染及侵染类疾病	1 018	114	0.98	4.02	20	5	20	5	19	5	16	5
各类检查	13 359	267	12.81	9.40	54	18	54	18	53	18	46	15
各类神经系统疾病	879	215	0.84	7.57	1	6	1	6	1	4	1	5
各类损伤、中毒及操作并发症	19 746	582	18.94	20.50	41	15	41	15	38	14	40	14
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	21 642	152	20.75	5.35	26	4	26	4	24	3	24	3
各种手术及医疗操作	549	145	0.53	5.11	9	14	9	14	7	14	9	13
各种先天性家族性遗传性疾病	449	4	0.43	0.14	29	0	29	0	31	0	24	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	283	64	0.27	2.25	0	0	0	0	0	0	0	0
精神病类	6 060	65	5.81	2.29	4	0	4	0	4	0	4	0
良性、恶性及性质不明的肿瘤	467	102	0.45	3.59	5	5	5	5	4	5	3	4
免疫系统疾病	169	17	0.16	0.60	1	1	1	1	1	1	1	1
内分泌系统疾病	84	3	0.08	0.11	4	0	4	0	4	0	4	0
皮肤及皮下组织类疾病	468	137	0.45	4.83	2	3	2	3	2	1	2	2
全身性疾病及给药部位各种反应	4 272	355	4.10	12.50	8	5	8	5	6	3	8	5
妊娠期、产褥期及围产期状况	713	6	0.68	0.21	15	0	15	0	14	0	10	0
社会环境	813	10	0.78	0.35	3	1	3	1	3	1	1	0
肾脏及泌尿系统疾病	25 213	87	24.18	3.06	41	6	41	6	34	6	34	6
生殖系统及乳腺疾病	78	10	0.07	0.35	2	0	2	0	2	0	2	0
胃肠系统疾病	4 947	251	4.74	8.84	6	8	6	8	6	8	6	7
心脏器官疾病	256	32	0.25	1.13	1	0	1	0	1	0	1	0
血管与淋巴管类疾病	239	29	0.23	1.02	0	0	0	0	0	0	0	0
血液及淋巴系统疾病	414	20	0.40	0.70	2	0	2	0	1	0	1	0
眼器官疾病	171	18	0.16	0.63	1	0	1	0	1	0	1	0
总计	10 4283	2 839	100.00	100.00	292	101	292	101	272	95	252	89

表4 FAERS中TD和TA病例数前10位的AE报告

Table 4. The top 10 signals in the ranking of and tenofovir alafenamide-related AE reports in FAERS

药物	排序	PT	病例数	ROR法	PRR法	MHRA法	BCPNN法	强度
				ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	χ^2	IC (IC ₀₂₅)	
TD	1	骨密度降低	9 239	253.08 (246.65)	230.75 (225.23)	1 411 499.989	7.25 (7.21)	强
	2	肾损伤	8 502	224.14 (218.31)	205.95 (200.90)	1 200 991.953	7.13 (7.10)	强
	3	骨骼损伤	7 625	1 793.93 (1 709.00)	1 662.84 (1 585.38)	2 759 618.123	8.44 (8.39)	强
	4	骨坏死	6 484	135.17 (131.42)	126.83 (123.48)	635 852.893	6.62 (6.58)	强
	5	骨质流失	6 350	464.97 (449.04)	436.72 (422.23)	1 421 229.943	7.77 (7.72)	强
	6	多发性骨折	6 201	372.45 (360.15)	350.36 (339.19)	1 230 274.653	7.60 (7.55)	强
	7	慢性肾脏疾病	6 045	42.60 (41.46)	40.19 (39.17)	212 887.970	5.20 (5.16)	强
	8	肾衰竭	5 506	24.24 (23.58)	23.02 (22.42)	110 733.480	4.45 (4.41)	强
	9	骨质疏松症	4 530	75.53 (73.15)	72.29 (70.10)	275 671.885	5.95 (5.90)	强
	10	牙齿脱落	3 734	129.50 (124.84)	124.90 (120.53)	361 593.056	6.59 (6.53)	强
TA	1	产品漏用问题	184	6.94 (5.98)	6.56 (5.70)	874.507	2.71 (2.45)	中
	2	死亡	63	1.53 (1.19)	1.51 (1.19)	11.163	0.60 (0.22)	弱
	3	头痛	56	1.99 (1.53)	1.97 (1.52)	26.916	0.98 (0.57)	弱
	4	疲劳	53	1.43 (1.09)	1.42 (1.09)	6.607	0.50 (0.10)	弱
	5	皮疹	37	1.77 (1.28)	1.76 (1.28)	12.269	0.82 (0.32)	弱
	6	恶心	36	1.05 (0.76)	1.05 (0.76)	0.082	0.07 (-0.41)	无
	7	头晕	33	1.55 (1.10)	1.55 (1.10)	6.431	0.63 (0.11)	弱
	8	瘙痒	33	1.95 (1.38)	1.94 (1.38)	15.032	0.95 (0.42)	弱
	9	背痛	32	3.12 (2.20)	3.10 (2.19)	45.545	1.63 (1.04)	弱
	10	关节痛	31	1.65 (1.16)	1.64 (1.16)	7.883	0.72 (0.18)	弱

表5 基于SMQ的TD和TA急性肾衰竭相关信号分布情况

Table 5. Distribution of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide-related PT signals in acute renal failure based by SMQ

药物	PT	病例数	ROR法	PRR法	MHRA法	BCPNN法	强度
			ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	χ^2	IC (IC ₀₂₅)	
TD	全部	7 602	9.98 (9.75)	9.33 (9.12)	55 834.16	3.19 (3.16)	强
	透析	47	1.83 (1.37)	1.83 (1.37)	17.57	0.84 (0.43)	弱
	氮质血症	12	1.80 (1.02)	1.80 (1.02)	4.24	0.76 (-0.04)	无
	急性肾损伤	803	2.38 (2.22)	2.37 (2.21)	634.22	1.24 (1.14)	弱
	肾功能损伤	1 055	7.78 (7.32)	7.71 (7.26)	6 066.31	2.92 (2.83)	中
	肾衰竭	5 506	24.24 (23.58)	23.02 (22.42)	110 733.48	4.45 (4.41)	强
	中毒性肾病	144	8.47 (7.18)	8.46 (7.17)	930.16	2.99 (2.74)	中
TA	全部	38	1.75 (1.27)	1.74 (1.27)	12.13	0.77 (0.31)	弱
	透析	8	14.95 (7.47)	14.91 (7.47)	103.69	2.55 (1.59)	中
	血液透析	3	19.53 (6.29)	19.51 (6.29)	52.59	1.79 (0.35)	弱
	肾功能损伤	14	3.43 (2.03)	3.42 (2.03)	23.94	1.56 (0.81)	弱

表6 基于SMQ的TD和TA慢性肾脏疾病相关信号分布情况

Table 6. Distribution of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide-related PT signals in chronic renal disease based by SMQ

药物	PT	病例数	ROR法	PRR法	MHRA法	BCPNN法	强度
			ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	χ^2	IC (IC ₀₂₅)	
TD	全部	12 110	27.04 (26.52)	24.02 (23.61)	255 258.91	4.51 (4.49)	强
	矿物质和骨代谢异常	24	10.77 (7.19)	10.77 (7.19)	207.92	2.93 (2.35)	中
	肾移植	30	5.15 (3.60)	5.15 (3.60)	99.29	2.17 (1.65)	中
	透析	47	1.83 (1.37)	1.83 (1.37)	17.57	0.84 (0.43)	弱
	继发性甲状旁腺功能亢进症	20	4.04 (2.60)	4.03 (2.60)	45.26	1.81 (1.18)	弱
	肾纤维化	15	4.82 (2.90)	4.82 (2.90)	44.92	1.95 (1.22)	弱
	慢性肾脏疾病	6 045	42.60 (41.46)	40.19 (39.17)	212 887.97	5.20 (5.16)	强
	肾衰竭	5 506	24.24 (23.58)	23.02 (22.42)	110 733.48	4.45 (4.41)	强
	终末期肾脏疾病	365	10.64 (9.59)	10.60 (9.56)	3 104.79	3.34 (3.19)	强
	肾源性贫血	18	1.91 (1.21)	1.91 (1.21)	7.83	0.87 (0.20)	弱
	TA	全部	26	1.63 (1.11)	1.62 (1.11)	6.25	0.67 (0.11)
透析		8	14.95 (7.47)	14.91 (7.47)	103.69	2.55 (1.59)	中
血液透析		3	19.53 (6.29)	19.51 (6.29)	52.59	1.79 (0.35)	弱

3 讨论

TD和TA同属核苷(酸)类似物类抗病毒药,是目前CHB治疗的首选药物,临床应用的安全性一直备受关注^[6]。本研究中,AE报告以美国为主,我国上报的例数较少,这可能与药物在我国上市时间短有关。AE报告中男性多于女性(男女比分别为2.12:1和1.40:1),中位年龄分别为50岁和57岁,与目前肝病的流行病学调查结果基本一致。根据《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》^[7],青中年人(18~65岁)为CHB主要发病人群,与该年龄段社会接触及职业暴露机会较多有关,男性CHB的发病率远高于女性,且患病后容易转为慢性,病情较重,发展成肝硬化及死亡率均明显高于女性,使用核苷(酸)类似物也较容易耐药。同时本研究对患者转归情况进行分析,TD和TA死亡结局的构成比接近,分别为3.98%和6.99%,另有1.02%和1.07%的患者危及生命,12.29%和21.17%的患者入院或住院时间延长,提示药师应加强CHB患者的用药监护,避免诱发严重AE。但本研究数据尚不能确定死亡与药品使用的关联性,也可能与疾病本身密切相关。

在高频AE方面,TD映射的SOC主要以肾

脏及泌尿系统疾病和肌肉骨骼及结缔组织疾病为主,与TA存在明显差异。针对排名前10位的PT,TD以骨密度降低、骨骼损伤、骨坏死、骨质流失、多发性骨折、骨质疏松症、肾损伤、慢性肾脏疾病和肾衰竭为主要表现,这与说明书中提到的药品不良反应基本一致。而TA以全身性疾病为主,表现为头痛、疲劳、皮疹、头晕等,而TD的高频AE,TA均显示无或弱信号,报告数量少。由于肾与骨关系密切,肾小管损伤引起的低磷血症会减少骨形成或破坏骨质,骨骼方面的AE通常被认为是肾损伤引起的并发症。因此,建议临床首选骨骼和肾脏风险更小的TA,并重视指标监测,如果出现肾脏相关AE,必要时也应检查血磷、血钙、骨密度等指标。

目前,国内多采用SOC分析药物与系统疾病信号的关联,但SOC是将所有实验室检查独立汇总,需有一定依据地将大量数据人工归纳,若不纳入实验室检查信号,则会漏掉一部分数据,影响研究结果的可靠性^[14]。SMQ是经验证的、标准化的检索工具,包含1个或多个PT,涵盖诊断、症状及实验室检查等,可提高不良事件报告检索的全面性、准确性及可信度,已被广泛应用^[14]。本研究采用SMQ检索工具对TD和TA相关肾脏安全性事件进行深入分析挖掘,可全面获取可疑

信号,结果也更具准确性。TD 和 TA 相关 AE 均累及肾脏及泌尿系统,原因是药物主要通过肾脏代谢,长期使用可能会引起肾损伤,但两者报告数量和信号强度均存在显著差异,不管是对于“急性肾脏衰竭”或是“慢性肾脏疾病”,TD 均提示强信号,而 TA 仅为弱信号,该结果与之前的研究^[15]报道基本一致。Hou 等^[16]对中国 CHB 患者开展 3 年随访研究,发现 TD 与 TA 能发挥相似的治疗作用,但 TA 的肾脏安全性更高。究其原因,主要与化学结构所致的体内药动学差异有关。TD 半衰期仅有 0.4 min,会快速被血液中的酯酶水解为需经肾脏代谢的替诺福韦,长期口服 TD 治疗会促使替诺福韦在肾小管蓄积,导致肾损伤^[15]。与 TD 相比,TA 在替诺福韦结构上增加酰胺键,能促进肠道吸收,提高生物利用度,血浆及肠道中稳定性较高且浓度低,可降低肾小管中替诺福韦的蓄积量,提升肾脏安全性^[17]。因此,对于需终身服药的 CHB 患者而言,应定期监测肾功能,而对合并肾功能损伤或存在肾损伤高危因素的患者应避免选择 TD,优选 TA。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库开展多技术手段的信号挖掘,对 TD 和 TA 的 AE 进行全面评价,从上市后用安全角度,比较分析各 SOC 的高频 AE,并基于 SMQ 聚焦肾脏安全性,有助于为临床用药提供循证证据。但本研究中仍存在一些局限性。首先,虽然采用 4 种信号挖掘方法,但因 FAERS 数据库为自发呈报数据,存在漏报、数据不完整等局限,因此会对结果造成一定偏倚;其次,AE 发生率在不同人群中可能存在一定偏差,本研究数据中虽包含亚洲国家,但仍以欧美国家上报为主,无法明确种族所带来的差异;最后,数据挖掘方法产生的信号并不代表药物与用药风险之间存在必然的因果关联,因此结论仍需进一步分析验证。

参考文献

- 1 Radi ZA. Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development[J]. *Int J Toxicol*, 2019, 38 (3), 215–227. DOI: 10.1177/1091581819831701.
- 2 Liu C, Yan S, Wang Y, et al. Drug-induced hospital-acquired acute kidney injury in China: a multicenter cross-sectional survey[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(2): 143–155. DOI: 10.1159/000510455.
- 3 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版 2020)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 281–289. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798–20210120–00078.
- 4 Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230–238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.
- 5 Tanaka M, Katayama F, Kato H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures[J]. *J Epidemiol*, 2011, 21: 401–416. DOI: 10.2188/jea.je20100190.
- 6 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家委员会.抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 8(3): 522–526. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7380.2016.03.003.
- 7 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(6): 401–427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674–2397.2022.06.001.
- 8 王宇明,赵学兰.2018 年 AASLD 慢性乙型肝炎指南更新亮点的对照解读[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(3): 167–173. [Wang YM, Zhao XL. Commentary and highlights of AASLD 2018 chronic hepatitis B guidance[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2018, 11(3): 167–173.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674–2397.2018.03.002.
- 9 叶小飞.基于自发呈报系统与循证医学的药品不良反应信号挖掘[D].上海:第二军医大学,2011.
- 10 陈晨,金子妍,胥昕怡,等.阿昔替尼和依维莫司用于肾癌治疗的安全性比较:基于药物警戒数据库不良事件分析[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(4): 385–393. [Chen C, Jin ZY, Xu XY, et al. Safety comparison of axitinib and everolimus in the treatment of renal cancer: analysis of adverse events based on pharmacovigilance database[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2021, 11(4): 385–393.] DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2021.04.05.
- 11 陈欢,文朋.基于 BCPNN 法对来迪派韦/索磷布韦药物警戒信号的挖掘[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(16): 1631–1636. [Chen H, Wen P. Pharmacovigilance signal detection of ledipasvir /sofosbuvir based upon

- Bayesian confidence propagation neural network[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(16): 1631–1636.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.16.07.
- 12 Shu YM, He XC, Liu YX, et al. A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. Clin Epidemiol, 2022, 14: 789–802. DOI: 10.2147/CLEP.S365513.
 - 13 Guan Y, Ji L, Zheng L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone induced adverse reactions[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 892503. DOI: 10.3389/fphar.2022.892503.
 - 14 白意晓, 彭媛, 杨明, 等. 基于 FAERS 数据库的老年患者口服抗凝药出血信号挖掘 [J]. 中国药业, 2023, 32(8): 100–104. [Bai YX, Peng Y, Yang M, et al. Mining of the bleeding signals of oral anticoagulants in elderly patients based on FAERS database[J]. China Pharmaceuticals, 2023, 32(8): 100–104.] DOI:10.3969 / j.issn.1006 – 4931.2023.08.024.
 - 15 王宇, 饶友义, 郭军, 等. 报告比值比法挖掘富马酸替诺福韦二吡呋酯不良反应信号 [J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4515–4518. [Wang Y, Rao YY, Guo J, et al. ADR signals of tenofovir disoproxil fumarate mined by reporting odds ratio method[J]. China Pharmacy, 2016, 27(32): 4515–4518.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.16.
 - 16 Hou J, Ning Q, Duan Z, et al. 3-year Treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for chronic HBV infection in China[J]. J Clin Transl Hepato, 2021, 9(3): 324–334. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00145.
 - 17 张大维, 吴东辉, 孙兴安. 富马酸丙酚替诺福韦与替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效及不良反应比较 [J]. 当代医学, 2021, 27(34): 82–84. [Zhang DW, Wu DH, Sun XA. Comparison of efficacy and adverse reactions between propionofovir fumarate and tenofovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B[J]. Contemporary Medicine, 2021, 27(34): 82–84.] DOI:10.3969 / j.issn.1009–4393.2021.34.029.

收稿日期: 2023 年 08 月 10 日 修回日期: 2023 年 10 月 12 日
本文编辑: 洗静怡 杨 燕