

## 基于 FAERS 数据库的降糖药物安全性研究专题

### 导读

2 型糖尿病在全球范围内患病率不断上升，随着各类新型降糖药物的研发与上市，如何及时识别并评估降糖药物相关风险，是确保患者用药安全的重要环节。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system, FAERS）作为全球重要的公开药品不良事件自发报告数据库之一，为药物安全监测提供了宝贵的数据资源，并为药物警戒研究提供了坚实的数据基础。本专题基于 FAERS 数据库，对近 10 年利司那肽、达格列净、沙格列汀、艾塞那肽和吡格列酮 5 种降糖药物的不良事件信息，采用报告比值比法、比例报告比值比法、英国药品和医疗保健产品管理局的综合标准法、贝叶斯可信区间递进神经网络法和多项式伽马泊松分布缩减法等多种信号挖掘方法进行信号挖掘，并对获得的信号进行分析，重点关注药品说明书中未记载但在数据库中频繁出现的信号，通过与现有文献和临床数据对比，验证信号的可靠性，并基于信号分析结果，提出针对临床用药的建议和预防措施，帮助临床医师、药师在用药过程中更好地评估和管理药品不良事件风险，提高患者的用药安全。

“基于 FAERS 数据库的降糖药物安全性研究专题”系列文章，旨在提升药物警戒工作的科学性和系统性，为药品监管机构提供可靠的数据支持，为临床安全用药提供重要保障。同时，本专题研究发现的一些未被现行版药品说明书记载的安全性信号，为上市许可持有人开展深入研究、进一步完善药品说明书提供了依据，从而确保了用药信息的全面性和准确性。此外，本专题研究提供了一种切实可靠的方法，可对不同种类降糖药物的不良事件进行持续监测和分析，为我国药物警戒和药品上市后安全评价提供了依据。

·基于 FAERS 数据库的降糖药物安全性研究专题·

## 基于 FAERS 数据库的利司那肽不良事件信号挖掘与分析



戴金琳<sup>1#</sup>，刘 岩<sup>2#</sup>，杨天绎<sup>3</sup>，李皎月<sup>1</sup>，黄子凡<sup>1</sup>，罗云鹏<sup>1</sup>，李 萍<sup>1</sup>，赵琦瑶<sup>1</sup>，张 力<sup>4</sup>，杨晓晖<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科（北京 100700）
2. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室（北京 100700）
3. 美国罗格斯大学（美国新泽西州新布朗斯维克 08901）
4. 北京中医药大学东方医院科研处（北京 100078）

**【摘要】目的** 挖掘利司那肽上市后的不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供指导。**方法** 利用报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法，对美国食品药

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407067

# 共同第一作者

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81974541）

通信作者：杨晓晖，博士，教授，主任医师，博士研究生导师，Email: yxh0616@126.com

张力，博士，研究员，Email: yty0616@hotmail.com

品管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2013 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度的利司那肽 ADE 报告数据进行挖掘与信号检测。**结果** 经数据清理后, 共收集到 5 162 份以利司那肽为首要怀疑药品的 ADE 报告, 两种统计分析方法共识别出 85 个 ADE 信号, 涉及 14 个系统 / 器官分类, ADE 信号主要集中在损伤、中毒及操作并发症 (25.88%), 各类检查 (14.12%), 全身性疾病及给药部位各种反应 (14.12%), 胃肠系统疾病 (9.41%), 各类神经系统疾病 (5.88%)。胰腺炎、视觉损害、色盲等 28 个 ADE 信号未被药品说明书记载。**结论** 使用利司那肽时, 除了需注意低血糖、胃肠道和神经系统反应等胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂常见的 ADE, 还应关注胰腺相关疾病、眼器官疾病等潜在的 ADE, 以确保安全用药。

**【关键词】** 利司那肽; 胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂; 药品不良事件; FAERS 数据库; 信号挖掘; 药物警戒

## Signals mining and analysis of adverse drug events of lixisenatide based on FAERS database

DAI Jinlin<sup>1#</sup>, LIU Yan<sup>2#</sup>, YANG Tianyi<sup>3</sup>, LI Jiaoyue<sup>1</sup>, HUANG Zifan<sup>1</sup>, LUO Yunpeng<sup>1</sup>, LI Ping<sup>1</sup>, ZHAO Qiyao<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>4</sup>, YANG Xiaohui<sup>1</sup>

1. Department of Nephrology and Endocrinology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

3. Rutgers University, New Brunswick, New Jersey 08901, USA

4. Department of Scientific Research, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

<sup>#</sup>Co-first authors: DAI Jinlin and LIU Yan

Corresponding authors: YANG Xiaohui, Email: yxh0616@126.com; ZHANG Li, Email: yty0616@hotmail.com

**【Abstract】Objective** To investigate post-marketing adverse drug event (ADE) signals associated with lixisenatide, and to provide guidance for safe clinical use. **Methods** The ADE reporting data of lixisenatide ADE were mined and the signals were detected from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter 2013 to the second quarter 2024 using the reporting odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method. **Results** After data cleaning, a total of 5 162 ADE reports with lixisenatide as the primary suspected drug were collected. The 85 ADE signals identified by the two statistical analysis methods, affected 14 system-organ classes (SOC). They were primarily concentrated in injuries, poisonings, and procedural complications (25.88%), various examinations (14.12%), systemic diseases and reactions at administration sites (14.12%), gastrointestinal diseases (9.41%), and various neurological diseases (5.88%). There were 28 ADE signals such as pancreatitis, visual impairment, and color blindness, that were not included in the drug instructions. **Conclusion** In addition to monitoring for common ADE associated with GLP-1 receptor agonists such as hypoglycemia, gastrointestinal, and neurological effects, clinicians should also be vigilant for

underlying ADE like pancreatic-related diseases, eye toxicity reaction when using lixisenatide to ensure safe and rational medication use.

**【Keywords】** Lixisenatide; Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Adverse drug events; FAERS database; Signal mining; Pharmacovigilance

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能减退导致血糖控制失常为特征的慢性疾病, 并因与多种严重并发症紧密联系而备受关注<sup>[1-2]</sup>。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 为调节血糖水平的关键激素, 通过促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放、延缓胃排空及增强饱腹感等机制发挥作用。基于这些特性, GLP-1 受体激动剂 (GLP-1 receptor agonists, GLP-1RAs) 被开发用于 T2DM 治疗, 其具有保护胰腺  $\beta$  细胞功能, 又因其降糖作用依赖于葡萄糖水平, 从而有效降低了低血糖发生的风险<sup>[3-4]</sup>。

利司那肽 (lixisenatide) 是一种 GLP-1RAs 类短效制剂, 于 2013 年 1 月获欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准上市, 2016 年 7 月 27 日获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2018 年 2 月获我国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准上市。与其他 GLP-1RAs 相比, 利司那肽具有独特的药动学特征, 其短效机制特别适合于控制餐后血糖<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明, 该药在不增加低血糖风险的情况下, 通过胰岛素依赖性机制刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 且具有一定的心血管保护作用。但相较于其他 GLP-1RAs, 利司那肽相关不良事件 (adverse drug event, ADE) 发生率和严重性仍存在争议<sup>[7-8]</sup>, 特别是 Yang 等<sup>[9]</sup>在中国开展的 III 期随机对照试验显示, 利司那肽相较于安慰剂作为基础胰岛素和二甲双胍的附加治疗, 能更明显地降低餐后血浆葡萄糖及控制糖化血红蛋白, 但其 ADE 发生率较高, 尤其胃肠系统疾病。然而, 随机对照试验因其样本量有限、研究时间较短及患者群体特定等限制, 可能无法全面反映药物在更广泛人群中的安全性。为弥补随机对照试验的不足, 常利用真实世界数据对药品的安全性进行更全面、更准确的评估。

美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse

Event Reporting System, FAERS) 为 ADE 自发报告系统, 包含全球范围内药物使用者自发提交的 ADE 报告, 为识别潜在的安全性信号提供了基础, 也为药物警戒研究提供了丰富的真实世界证据<sup>[10]</sup>。因此, 本研究基于 FAERS 数据库的数据, 采用比例失衡法对利司那肽 ADE 报告进行信号挖掘, 旨在评估其潜在 ADE 的风险, 为临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

选取 FAERS 数据库 2013 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度共 46 个季度的数据。以利司那肽的通用名 “lixisenatide” 为关键词, 在药物产品活性成分 (product active ingredient, PROD\_AI) 栏目中进行检索。

### 1.2 数据处理

依照 FDA 建议, 对数据进行去重操作: 当案件的编号 (CASEID) 相同时, 仅保留 FDA 接受案件的日期 (FDA\_DT) 值最大的记录; 若 CASEID 和 FDA\_DT 均相同时, 则保留 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID) 值最大的记录。自 2019 年第 1 季度起, 每个季度的数据包中均包含一个删除报告列表, 去重操作完成后, 依据该列表中的 CASEID 排除相关报告。仅当利司那肽被记录为首要怀疑 (primary suspect, PS) 药物时才作为目标人群 ADE 纳入分析<sup>[11]</sup>, 以完成数据清洗工作。

采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regular Activities, MedDRA) 26.1 版的系统 / 器官分类 (system-organ class, SOC) 及首选术语 (preferred terms, PT) 对 ADE 进行标准化处理和分类。

### 1.3 信号挖掘方法

采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法筛选利司那肽 ADE 报告的阳性信号<sup>[12]</sup>。

ROR法的优点在于计算简单和高灵敏度;BCPNN法能在样本量较小的情况下提供更准确的概率估计和参数的后验分布,特别适合样本量有限的研究<sup>[13-14]</sup>。通过两种算法结合使用,可有效降低依赖单一方法可能产生的偏差,从而提升信号的可靠性。阳性信号的判断标准:利司那肽 ADE 报告数 $\geq 3$ ,同时 ROR 的 95% 置信区间下限( $ROR_{0.025}$ ) $> 1$ ,且信息成分(information component, IC)值的 95% 置信区间下限( $IC_{0.025}$ ) $> 0$ <sup>[15-16]</sup>。其中,ROR 值越大,表示信号强度越高,意味着目标药物和目标 ADE 之间的统计学关联越强<sup>[15-16]</sup>。剔除如装置使用不当、产品问题等无效信号,并对检出信号的 ADE 进行重新分析,同时依据 BCPNN 法强度分级标准对中、高强度信号进行二次筛选: $0 < IC_{0.025} \leq 1.5$  判定为弱信号; $1.5 < IC_{0.025} \leq 3.0$  判定为中等强度信号; $3.0 < IC_{0.025}$  判定为高强度信号<sup>[17]</sup>。所有统计分析均使用 SAS 9.4 软件完成。

## 2 结果

### 2.1 利司那肽 ADE 报告的基本情况

经过数据去重和清洗过程后,共获得 5 162 份以利司那肽为 PS 药物的 ADE 报告,涉及 2 533 例患者。报告数最多的国家为美国,其次为巴西和日本。上报患者年龄中位数为 65 岁,而用药至 ADE 发生的时间中位数为 5 d。严重的 ADE 551 例(21.75%),转归包括死亡、危及生命、住院、残疾和先天性畸形等,见表 1。从报告年份来看,ADE 报告数呈波动上升趋势,见图 1。

### 2.2 利司那肽 ADE 的 SOC 分布

共检出 85 个 ADE 信号,涉及 14 个 SOC,见表 2。ADE 信号主要集中在损伤、中毒及操作并发症(25.88%),各类检查(14.12%),全身性疾病及给药部位各种反应(14.12%),胃肠系统疾病(9.41%),各类神经系统疾病(5.88%)。未被药品说明书记载的 ADE 涉及 8 个 SOC,包括各类损伤、中毒及操作并发症,各类检查,产品问题,精神病类,各种手术及医疗操作,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),耳及迷路类疾病,各种先天性家族性遗传性疾病。

### 2.3 ADE 信号挖掘结果

联合应用 ROR 法和 BCPNN 法筛选后获得

表 1 利司那肽 ADE 报告的基本信息

Table 1. Basic information of lixisenatide-associated ADE reports

指标	例数	构成比 (%)
性别		
女	1 200	47.37
男	919	36.28
未知	414	16.34
年龄(岁)		
0~17	1	0.04
18~44	78	3.08
45~64	614	24.24
65~74	510	20.13
$\geq 75$	296	11.69
未知	1 034	40.82
报告者		
患者	1 674	66.09
医师	369	14.57
药师	358	14.13
其他医疗相关专业人员	131	5.17
未知	1	0.04
涉及国家(前5位)		
美国	2 269	89.58
巴西	30	1.18
日本	30	1.18
以色列	28	1.11
俄罗斯	22	0.87
严重 ADE		
否	1 982	78.25
是	551	21.75
严重 ADE 转归情况 <sup>a</sup>		
危及生命	14	0.55
导致住院或延长住院时间	193	7.62
造成永久性残疾	19	0.75
死亡	19	0.75
需作处置以防永久性伤害	1	0.04
其他严重的医疗事件	407	16.07
用药至 ADE 发生的时间(d)		
0~7	92	0.54
8~30	24	0.14
31~60	13	0.08
61~180	19	0.11
181~360	11	0.06
$> 360$	14	0.08

注:<sup>a</sup>严重 ADE 转归情况根据 FAERS 数据库针对患者维度而非 ADE 例次统计得出,故其总数相加不等于严重 ADE 报告数。



图1 利司那肽ADE报告的年度分布

Figure 1. SOC distribution of ADE lixisenatide

85个 ADE 信号，剔除无效信号（如装置操作问题等）后，共获得阳性 ADE 信号 52 个，见表 3。根据信号强弱分级标准，确定出 14 个中等强度及以上 ADE 信号。

根据不同的 SOC 分类对利司那肽 ADE 信号

进行分析，每个 SOC 的 PT 按报告数进行排序，发现的前 5 位 ADE 信号见表 4（不足 5 个即全部展示）。胰腺炎、视觉损害、色盲等 28 个 ADE 信号未被药品说明书记载

### 3 讨论

#### 3.1 利司那肽ADE报告基本特征分析

本研究收集的利司那肽 ADE 报告中，女性患者的数量多于男性，应引起关注。上报的患者年龄集中在 45~75 岁，与 T2DM 多发于中老年群体相关<sup>[18]</sup>。报告者人群中，患者占 66.09%，可能给利司那肽 ADE 呈报的真实性与专业性造成一定干扰。FAERS 数据库为美国的 ADE 自发报告系统，且利司那肽于美国上市时间较早，可能导致其报告数占比最高。严重的 ADE 比例占总数的 21.75%，需要引起临床医师

表2 利司那肽ADE的SOC分布

Table 2. SOC distribution of ADE for lixisenatide

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE 例次	构成比 (%)	SOC	信号数	构成比 (%)	ADE 例次	构成比 (%)
各类损伤、中毒及操作并发症	22	25.88	1 338	25.92	各种手术及医疗操作	1	1.18	62	1.20
各类检查	12	14.12	777	15.05	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	1	1.18	47	0.91
全身性疾病及给药部位各种反应	12	14.12	671	13.00	肾脏及泌尿系统疾病	0	0.00	43	0.83
胃肠系统疾病	8	9.41	462	8.95	免疫系统疾病	0	0.00	37	0.72
各类神经系统疾病	5	5.88	319	6.18	耳及迷路类疾病	1	1.18	36	0.70
产品问题	10	11.76	246	4.77	肝胆系统疾病	0	0.00	22	0.43
代谢及营养类疾病	4	4.71	212	4.11	血管与淋巴管类疾病	0	0.00	20	0.39
眼器官疾病	4	4.71	200	3.87	社会环境	0	0.00	16	0.31
皮肤及皮下组织类疾病	3	3.53	176	3.41	生殖系统及乳腺疾病	0	0.00	8	0.15
感染及感染类疾病	0	0.00	103	2.00	内分泌系统疾病	0	0.00	5	0.10
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	0	0.00	101	1.96	血液及淋巴系统疾病	0	0.00	5	0.10
呼吸系统、胸及纵隔疾病	0	0.00	101	1.96	各种先天性家族性遗传性疾病	1	1.18	3	0.06
精神病类	1	1.18	87	1.69	妊娠期、产褥期及围产期状况	0	0.00	2	0.04
心脏器官疾病	0	0.00	63	1.22	合计	85	100.00	5 162	100.00

表3 利司那肽的ADE信号分布

Table 3. Distribution of signals for lixisenatide-associated ADE

SOC	PT (例次)	信号数
代谢及营养类疾病	低血糖 <sup>b</sup> (65)、糖尿病控制不佳 <sup>ab</sup> (36)、高血糖症 <sup>ab</sup> (28)、糖尿病酮症酸中毒 <sup>a</sup> (12)	4
耳及迷路类疾病	听觉减退 <sup>ab</sup> (27)	1
各类检查	血葡萄糖升高 <sup>ab</sup> (353)、血葡萄糖降低 <sup>b</sup> (88)、血葡萄糖异常 <sup>b</sup> (60)、糖化血红蛋白升高 <sup>ab</sup> (59)、体重降低 <sup>a</sup> (45)、体重增加 <sup>a</sup> (39)、血葡萄糖波动 <sup>b</sup> (31)、糖化血红蛋白异常 <sup>b</sup> (8)、糖化血红蛋白降低 <sup>b</sup> (7)、脂肪酶升高 <sup>a</sup> (6)、肾小球滤过率降低 <sup>a</sup> (6)、淀粉酶升高 <sup>a</sup> (3)	12
各类神经系统疾病	脑血管意外 <sup>a</sup> (25)、痴呆 <sup>a</sup> (9)、低血糖性无意识 <sup>a</sup> (4)、糖尿病昏迷 <sup>a</sup> (3)、糖尿病神经病变 <sup>a</sup> (3)	5
各种手术及医疗操作	白内障手术 <sup>a</sup> (4)	1
各种先天性家族遗传性疾病	色盲 <sup>a</sup> (3)	1
精神病类	神经紧张不安 <sup>a</sup> (10)	1
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	胰腺癌 <sup>a</sup> (8)	1
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒 (45)、荨麻疹 (23)、多汗 (18)	3
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛 (64)、注射部位瘙痒 (19)、注射部位反应 (19)、注射部位肿胀 (18)、注射部位皮疹 <sup>b</sup> (17)、注射部位出血 (17)、患病 <sup>a</sup> (16)、注射部位荨麻疹 (7)、注射部位外渗 (6)、注射部位变色 (6)、饥饿感 <sup>a</sup> (4)	11
胃肠系统疾病	恶心 (122)、呕吐 (61)、上腹痛 (33)、胰腺炎 <sup>ab</sup> (31)、急性胰腺炎 <sup>a</sup> (11)、胃排空障碍 <sup>a</sup> (6)、胰腺疾病 <sup>a</sup> (3)、舌不适 <sup>a</sup> (3)	8
眼器官疾病	视觉损害 <sup>ab</sup> (120)、视物模糊 (24)、白内障 (12)、眼部疾病 (9)	4

注：<sup>a</sup>为中文现行版说明书未记载的ADE；<sup>b</sup>中等强度及以上ADE信号。

表4 各SOC层级报告例次前5位的利司那肽ADE信号

Table 4. Top 5 signals for lixisenatide-associated ade reported at the SOC level

SOC	PT	例次	ROR	ROR <sub>0.25</sub>	IC	IC <sub>0.25</sub>	IC信号强度
胃肠系统疾病	恶心	122	1.92	1.60	0.92	0.65	弱
	呕吐	61	1.66	1.29	0.72	0.34	弱
	上腹痛 <sup>a</sup>	33	1.96	1.39	0.96	0.43	弱
	胰腺炎 <sup>a</sup>	31	8.48	5.95	3.07	2.26	中等
	急性胰腺炎 <sup>a</sup>	11	6.73	3.73	2.75	1.35	弱
各类检查	血葡萄糖升高 <sup>a</sup>	353	24.92	22.37	4.54	4.29	高
	血葡萄糖降低	88	24.40	19.76	4.58	3.94	高
	血葡萄糖异常	60	35.73	27.69	5.14	4.12	高
	糖化血红蛋白升高 <sup>a</sup>	59	27.13	20.98	4.74	3.85	高
	体重降低 <sup>a</sup>	45	1.95	1.45	1.12	0.62	弱
各类神经系统疾病	脑血管意外 <sup>a</sup>	25	2.02	1.37	1.01	0.39	弱
	痴呆 <sup>a</sup>	9	3.93	2.04	1.97	0.69	弱

续表4

SOC	PT	例次	ROR	ROR <sub>0.25</sub>	IC	IC <sub>0.25</sub>	IC信号强度
眼器官疾病	低血糖性无意识 <sup>a</sup>	4	22.05	7.10	4.84	0.84	弱
	糖尿病昏迷 <sup>a</sup>	3	23.67	7.62	4.46	0.37	弱
	糖尿病神经病变 <sup>a</sup>	3	8.91	2.87	3.15	0.14	弱
	视觉损害 <sup>a</sup>	120	11.29	9.42	3.46	3.08	中等
	视物模糊	24	2.23	1.49	1.15	0.51	弱
	白内障 <sup>a</sup>	12	2.42	1.37	1.27	0.32	弱
全身性疾病及给药部位各种反应	眼部疾病 <sup>a</sup>	9	3.31	1.72	1.72	0.51	弱
	注射部位痛	64	2.65	2.07	1.39	1.00	弱
	注射部位瘙痒	19	3.56	2.27	1.83	1.01	弱
	注射部位反应	19	3.48	2.22	1.80	0.98	弱
皮肤及皮下组织类疾病	注射部位肿胀	18	3.05	1.92	1.61	0.80	弱
	注射部位皮疹	17	7.04	4.37	2.81	1.71	中等
	瘙痒 <sup>a</sup>	45	1.42	1.06	0.50	0.06	弱
	荨麻疹	23	1.75	1.16	0.80	0.17	弱
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	多汗 <sup>a</sup>	18	1.76	1.11	0.81	0.10	弱
	胰腺癌 <sup>a</sup>	8	2.66	1.33	1.41	0.20	弱
	神经紧张不安 <sup>a</sup>	10	2.41	1.30	1.27	0.22	弱
精神病类	听觉减退 <sup>a</sup>	27	6.01	4.12	2.58	1.80	中等
耳及迷路类疾病	低血糖	65	18.32	14.34	4.17	3.49	高
	糖尿病控制不佳 <sup>a</sup>	36	26.87	19.35	4.73	3.50	高
	高血糖症 <sup>a</sup>	28	10.41	7.18	3.37	2.43	中等
	糖尿病酮症酸中毒 <sup>a</sup>	12	5.70	3.23	2.51	1.26	弱
代谢及营养类疾病	白内障手术 <sup>a</sup>	4	8.71	3.26	3.12	0.48	弱
各种手术及医疗操作	色盲 <sup>a</sup>	3	47.21	15.17	5.55	0.46	弱
	各种先天性家族性遗传性疾病						

注：<sup>a</sup>为中文现行版说明书未记载的ADE。

和上市许可持有人的进一步关注，建议在患者使用前对产品的使用及保存方法等进行教育，以降低 ADE 风险。

### 3.2 利司那肽的SOC及信号分析

低血糖是 GLP-1RAs 类药物常见的 ADE<sup>[19]</sup>。利司那肽主要通过降低餐后血糖发挥作用，这种作用具有葡萄糖依赖性，单药使用时低血糖风险相对较低，但联合口服降糖药或胰岛素时风险增加<sup>[20-21]</sup>。因此，在使用利司那肽与磺脲类药物或长效胰岛素联合疗法时，应考虑调整剂量以降低低血糖风险<sup>[4, 22]</sup>。新型复合制剂 [ 如甘精胰岛素利司那肽注射液 (I) (iGlarLixi) ] 的应用或可控

制胰岛素联合利司那肽造成的低血糖情况<sup>[22]</sup>，并更好地发挥降低糖化血红蛋白作用，选择固定比例复方制剂并逐步增加剂量可能是一种有效减少低血糖发生的策略。

与其他 GLP-1RAs 相比，利司那肽的说明书并未对有甲状腺髓样癌个人或家族史的患者或 2 型多发性内分泌腺瘤综合征患者设限。本研究在 FAERS 数据库的 ADE 报告数据中也未发现利司那肽与甲状腺髓样癌相关。对于可能造成的肝肾功能损伤，药品说明书建议老年患者和肝功能受损患者通常不需要调整剂量，但由于目前仍缺乏特殊人群使用利司那肽的充分数据，因此重

度肾损伤或终末期肾病患者不建议使用利司那肽<sup>[23-24]</sup>。本研究发现肾小球滤过率降低的 ADE 信号, 后续应进一步研究, 使用利司那肽治疗时也应监测肾功能变化<sup>[31]</sup>。

胃肠道疾病是降糖药物, 尤其是 GLP-1RAs 的常见 ADE。利司那肽的胃肠道耐受性比其他 GLP-1RAs 类药物好<sup>[25]</sup>, 通常无需治疗就可自行缓解, 导致停止治疗的情况相对较少, 且采用复方制剂可进一步降低胃肠道 ADE 发生率。Trujillo 等<sup>[26]</sup>对 LixiLan-L 和 LixiLan-O 两项试验进行事后分析发现, 与单用利司那肽相比, 接受 iGlarLixi 治疗的患者 60 d 内胃肠道 ADE 的发生率更低 (11.7% vs. 27.5%), 后期两者基本一致。一项针对日本 T2DM 患者的随机对照试验<sup>[27]</sup>表明, 相较于单用利司那肽, iGlarLixi 能够显著减少胃肠道 ADE 的发生 (36.0% vs. 50.0%), 提示通过逐渐增加利司那肽剂量和合理配置药物比例, 可降低利司那肽致胃肠道 ADE 风险。尽管可通过适当措施降低胃肠道 ADE 风险, 但关于利司那肽可能增加胰腺炎风险的担忧仍存在。本研究显示, 胰腺炎为中等强度 ADE 信号, 血淀粉酶升高、血脂肪酶升高为弱强度 ADE 信号。NMPA 批准的药品说明书中将急性胰腺炎列于“注意事项”栏目中, 且未提及胆石症的发生风险。日本的一项上市后监测研究<sup>[28]</sup>报告了 2 例利司那肽治疗后导致胰腺炎的病例, 其中 1 例急性和 1 例慢性胰腺炎, 分别发生在治疗开始后第 524 天和第 332 天, 并在停药后逐渐缓解。这强调了在使用利司那肽治疗期间, 需要对患者进行定期监测, 包括血淀粉酶等相关指标的检查, 以及注意胰腺炎或胰腺癌的症状和体征。另外, 一项基于随机对照试验的 Meta 分析<sup>[29]</sup>结果表明, 与对照组相比, GLP-1RAs 组的胰腺炎和胰腺癌发生率无显著差异, 但胆石症的发生率显著增加, 提示在使用该类药物治疗时可能增加胆石症的风险, 其机制有待进一步研究。

同时, 本研究在耳及迷路类疾病 SOC 层级检出 1 个信号, 各种先天性家族性遗传性疾病 SOC 层级检出 1 个信号。前者对应的 PT 为听力减退, 后者为色盲。在眼器官疾病 SOC 层级下, 视觉损害报告例次最多, 但未被中文现行版药品说明书记载。由于 FAERS 数据库的局限性,

本研究无法获取患者视觉损害的详细信息, 因此无法确定这些视觉损害是否与糖尿病的并发症直接相关, 但检出的色盲 ADE 信号可能提示利司那肽与视觉损害之间存在一定关联。目前, 一项 FOCUS 研究 (试验编号: NCT03811561)<sup>[30]</sup>正在评估司美格鲁肽对糖尿病眼病的长期影响 (5 年), 其结果可能为 GLP-1RAs 类药物对视觉影响提供初步证据。有动物实验<sup>[31-32]</sup>提示, 利司那肽可能直接作用于视网膜, 虽然这种作用大多对机体有益, 但也可能与视觉损害的 ADE 相关, 需要进一步研究。因此, 临床工作者需要注意患者视觉和听觉变化。在使用利司那肽前做好评估, 用药后持续监测血糖水平, 以避免由于血糖下降过快或波动过大而引起的视觉损害。

各类神经系统疾病 SOC 层级中头痛、头晕是利司那肽较为常见的 ADE, 大多不需要特殊治疗。然而, 脑血管意外和痴呆等严重 ADE 未被药品说明书记载。研究<sup>[33-34]</sup>表明, GLP-1RAs 类药物如利司那肽可丰富神经发生、减少细胞凋亡、防止神经元氧化应激以及减轻神经系统疾病中的神经炎症。因此, 利司那肽被视为治疗神经退行性疾病的潜在新选择之一。由于相关信号强度弱且缺乏充分的基础研究和临床试验数据支持, 目前尚不能确定利司那肽是否会增加脑血管意外和痴呆的风险。

值得一提的是, 本研究在精神病类疾病 SOC 层级检出神经紧张不安的 ADE 信号。尽管基于 FAERS 数据库的研究<sup>[35]</sup>显示, 由于不能排除混杂因素, GLP-1RAs 与自杀想法无直接关联, 但这一发现提示临床医生需要关注患者的精神状态, 并及时提供心理支持。总之, 利司那肽的耐受性相对较好, 对于视觉和听觉损害以及部分神经系统 ADE 的关联性和潜在机制, 仍需进一步研究。

### 3.3 NMPA、FDA及EMA批准的药品说明书比较

将 NMPA 批准的利司那肽注射液最新版说明书 (2023 年 10 月 11 日更新, 来源: <https://www.sanofi.cn/zh/your-health/products/lyxumia>) 与 EMA 及 FDA 官网发布的说明书进行比较。EMA 与 FDA 批准的药品说明书较类似, 均提及恶心、呕吐、腹泻、头痛、低血糖等常见 ADE, 以及

流感、感冒、消化不良、背痛、膀胱炎、胃排空延迟等本次研究中未检出阳性信号的 ADE。与 NMPA 批准的药品说明书不同的是, EMA 与 FDA 批准的药品说明书记载的 ADE 有胆石症、胆囊炎, 且明确提出了胰腺炎与使用利司那肽之间的相关性, 与本研究的结果一致。NMPA 批准的药品说明书则提到了眼器官疾病层级中的视物模糊 ADE, 而 EMA、FDA 批准的药品说明书尚未见更新。NMPA、FDA 及 EMA 批准的药品说明书中均未见原发病进展造成的 ADE, 如糖化血红蛋白升高、血糖控制不佳、糖尿病周围神经病变等, 与本研究的结果不同。虽然本研究无法剔除混杂因素造成的影响, 但仍提示利司那肽的有效性或因人而异, 在临床实际应用中可以进行调整。

### 3.4 局限性

FAERS 数据库是美国的 ADE 自发报告系统数据库, 可能存在数据遗漏和信息丢失, 影响了数据挖掘结果的准确性, 且报告大多来源于欧美国家, 存在种族、地域差异, 因此不能准确反映我国患者用药后 ADE 情况。其次, 由于报告信息的细节不足, 如糖化血红蛋白升高、视物模糊等与糖尿病进展密切相关的 ADE 仍无法明确其发生的主要原因是用药或疾病进展。另外, 本研究未考虑具体的药物组合, 可能影响结果的准确性。

综上, 本研究发现利司那肽的 ADE 信号主要集中在胃肠系统疾病、代谢及营养类疾病、神经系统疾病、眼器官疾病以及耳及迷路类疾病等方面, 包括恶心、呕吐、腹泻、头晕、头痛等常见的 ADE; 此外, 该药存在胰腺相关疾病(如胰腺炎、胰腺癌)、脑血管意外、听力减退及视觉损害的风险。使用利司那肽时, 需充分了解该药的临床优势及可能引发的 ADE, 尤其是要关注患者胃肠道、神经系统、视觉和听觉的变化, 通过定期复查和随访等措施以确保用药的安全性。

### 参考文献

- 1 Qaseem A, Obley AJ, Shamlivan T, et al. Newer Pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: a clinical guideline from the american college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(5): 658–666.

DOI: [10.7326/M23-2788](https://doi.org/10.7326/M23-2788).

- 2 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S19–S40. DOI: [10.2337/dc23-S002](https://doi.org/10.2337/dc23-S002).
- 3 Werner U, Haschke G, Herling AW, et al. Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Regul Pept*, 2010, 164(2–3): 58–64. DOI: [10.1016/j.regpep.2010.05.008](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.008).
- 4 Bolli GB, Owens DR. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist: efficacy, safety and clinical implications for type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(7): 588–601. DOI: [10.1111/dom.12253](https://doi.org/10.1111/dom.12253).
- 5 Becker RHA, Stechl J, Msihid J, et al. Lixisenatide resensitizes the insulin-secretory response to intravenous glucose challenge in people with type 2 diabetes—a study in both people with type 2 diabetes and healthy subjects[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(9): 793–800. DOI: [10.1111/dom.12278](https://doi.org/10.1111/dom.12278).
- 6 Vargas-Uricoechea H, Frias JP, Vargas-Sierra HD. Fixed-ratio combinations (basal insulin plus GLP-1RA) in type 2 diabetes. an analytical review of pivotal clinical trials[J]. *Rev Diabet Stud*, 2023, 19(1): 14–27. DOI: [10.1900/RDS.2023.19.14](https://doi.org/10.1900/RDS.2023.19.14).
- 7 Christensen M, Miossec P, Larsen BD, et al. The design and discovery of lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9(10): 1223–1251. DOI: [10.1517/17460441.2014.942638](https://doi.org/10.1517/17460441.2014.942638).
- 8 Bain SC. The clinical development program of lixisenatide: a once-daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5(2): 367–383. DOI: [10.1007/s13300-014-0073-z](https://doi.org/10.1007/s13300-014-0073-z).
- 9 Yang W, Min K, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: the GetGoal-L-C randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2): 335–343. DOI: [10.1111/dom.13072](https://doi.org/10.1111/dom.13072).
- 10 刘姗姗, 陈果, 刘笑, 等. 基于 FAERS 数据库的加卡奈单抗不良事件信号挖掘与分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(8): 860–868. [Liu SS, Chen G, Liu X, et al. Signal mining and analysis for adverse drug events of galcanezumab based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(8): 860–868.]

- DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202404018](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202404018).
- 11 Liu W, Du Q, Guo Z, et al. Post-marketing safety surveillance of sacituzumab govitecan: an observational, pharmacovigilance study leveraging FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1283247. DOI: [10.3389/fphar.2023.1283247](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1283247).
  - 12 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡啶酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1362-1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoevidemiology*, 2023, 32(12): 1362-1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
  - 13 Ooba N, Kubota K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology[J]. *Pharmacoevidemiol Drug Saf*, 2010, 19(11): 1159-1165. DOI: [10.1002/pds.2014](https://doi.org/10.1002/pds.2014).
  - 14 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. *Stat Med*, 2006, 25(21): 3740-3757. DOI: [10.1002/sim.2473](https://doi.org/10.1002/sim.2473).
  - 15 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
  - 16 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. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
  - 17 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](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892503).
  - 18 Baker DE, Levien TL. Lixisenatide[J]. *Hosp Pharm*, 2017, 52(1): 65-80. DOI: [10.1310/hpj5201-6.5](https://doi.org/10.1310/hpj5201-6.5).
  - 19 Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2021, 12: 2042018821997320. DOI: [10.1177/2042018821997320](https://doi.org/10.1177/2042018821997320).
  - 20 Trujillo JM, Goldman J. Lixisenatide, a once - daily prandial glucagon - like peptide - 1 receptor agonist for the treatment of adults with type 2 diabetes[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(8): 927-943. DOI: [10.1002/phar.1962](https://doi.org/10.1002/phar.1962).
  - 21 Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6): 525-536. DOI: [10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9).
  - 22 Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the lixilan-1 randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 1972-1980. DOI: [10.2337/dc16-1495](https://doi.org/10.2337/dc16-1495).
  - 23 Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T, et al. Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(4): 549-557. DOI: [10.1517/13543784.2011.562191](https://doi.org/10.1517/13543784.2011.562191).
  - 24 Adetunji O, Kalra S, Baruah M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: past, present, and future[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(2):254-267. DOI: [10.4103/2230-8210.176351](https://doi.org/10.4103/2230-8210.176351).
  - 25 Liu L, Chen J, Wang L, et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: a real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1043789. DOI: [10.3389/fendo.2022.1043789](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1043789).
  - 26 Trujillo JM, Roberts M, Dex T, et al. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2690-2694. DOI: [10.1111/dom.13444](https://doi.org/10.1111/dom.13444).
  - 27 Watada H, Takami A, Spranger R, et al. Efficacy and safety of 1 : 1 fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide in japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: the lixilan JP-O1 randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1249-1257. DOI: [10.2337/dc19-2452](https://doi.org/10.2337/dc19-2452).

- 28 Terauchi Y, Usami M, Inoue T. The durable safety and effectiveness of lixisenatide in Japanese people with type 2 diabetes: the post-marketing surveillance PRANDIAL study[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(6): 2873–2888. DOI: [10.1007/s12325-022-02121-5](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02121-5).
- 29 Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(9): 1233–1241. DOI: [10.1111/dom.12926](https://doi.org/10.1111/dom.12926).
- 30 Marchand L, Luyton C, Bernard A. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in type 2 diabetes and long-term complications: FOCUS on retinopathy[J]. *Diabet Med*, 2020, 38(1):e14390. DOI: [10.1111/dme.14390](https://doi.org/10.1111/dme.14390).
- 31 Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, et al. Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 172–187. DOI: [10.2337/db15-0443](https://doi.org/10.2337/db15-0443).
- 32 Chung YW, Lee JH, Lee JY, et al. The anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide receptor agonist lixisenatide on the retinal nuclear and nerve fiber layers in an animal model of early type 2 diabetes[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(5): 1080–1094. DOI: [10.1016/j.ajpath.2020.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.01.011).
- 33 Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, et al. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics[J]. *Biochemical Pharmacol*, 2020, 180: 114187. DOI: [10.1016/j.bcp.2020.114187](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114187).
- 34 Chen SD, Chuang YC, Lin TK, et al. Alternative role of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175439. DOI: [10.1016/j.ejphar.2022.175439](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175439).
- 35 McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, et al. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the food and drug administration adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(1): 47–55. DOI: [10.1080/14740338.2023.2295397](https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2295397).

收稿日期: 2024 年 07 月 29 日 修回日期: 2024 年 12 月 01 日  
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡