

基于FAERS数据库的艾塞那肽不良事件信号挖掘与分析



赵琦瑶^{1#}, 刘岩^{2#}, 杨天绎³, 李皎月¹, 罗云鹏¹, 李萍¹, 戴金琳¹, 黄子凡¹, 张力⁴, 杨晓晖¹

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 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库对艾塞那肽相关不良事件 (ADE) 信号进行挖掘分析, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索 FAERS 数据库 2014 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度艾塞那肽为首要怀疑药物的 ADE 报告, 采用报告比值比法、比例报告比值比法、贝叶斯置信区间递进神经网络法与多项式伽马泊松分布缩减法进行 ADE 信号挖掘。**结果** 经数据清理后, 共获得 118 745 份艾塞那肽 ADE 报告。艾塞那肽 ADE 信号涉及 14 个系统 / 器官分类和 185 种首选术语, 常见的 ADE 信号包括注射部位反应、低血糖、食欲减退、胆石症等, 严重的 ADE 信号主要为急性胰腺炎, 均与药品说明书中的记载一致。胰腺癌、甲状腺炎、挫折承受力降低为说明书中未记载的 ADE 信号。**结论** 临床应用艾塞那肽时, 还需关注胰腺癌、甲状腺炎、挫折承受力降低等说明书中未提及的 ADE 信号, 以确保安全用药。

【关键词】 艾塞那肽; 药品不良事件; FAERS 数据库; 信号挖掘; 胰腺癌; 甲状腺炎; 药物警戒

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

ZHAO Qiyao^{1#}, LIU Yan^{2#}, YANG Tianyi³, LI Jiaoyue¹, LUO Yunpeng¹, LI Ping¹, DAI Jinlin¹, HUANG Zifan¹, ZHANG Li⁴, YANG Xiaohui¹

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

[#]Co-first authors: ZHAO Qiyao and LIU Yan

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407062

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974541)

[#]共同第一作者

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

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

【Abstract】Objective To analyze adverse drug event (ADE) signals associated with exenatide based on data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide insights for rational medication use in clinical settings. **Methods** ADE reports of exenatide as the primary suspected drug were obtained by collecting the data of FAERS database from the first quarter 2014 to the second quarter 2024. ADE signals were analyzed by joint reporting odds ratio (ROR) method, proportional reporting odds ratio (PRR) method, Bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. **Results** After data cleaning, 118 745 reports of exenatide-related ADEs were collected. These ADEs spanned 14 system-organ classes and involved 185 preferred terms. Commonly reported ADEs included reactions at the injection site, hypoglycemia, reduced appetite, and cholelithiasis. Severe ADEs were primarily cases of acute pancreatitis, in consistent with the drug's labeling. Moreover, the instructions did not record ADE signals of pancreatic cancer, thyroiditis, and reduced frustration tolerance. **Conclusion** Prescription of the exenatide should be vigilant about the signals not listed on the product labeling, such as pancreatic cancer, thyroid cancer, and decreased frustration tolerance, to improve the safety of medication use in patients.

【Keywords】 Exenatide; Adverse drug events; FAERS database; Signal mining; Pancreatic cancer; Thyroiditis; Pharmacovigilance

艾塞那肽 (exenatide) 是胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂, 主要通过促进胰腺β细胞葡萄糖依赖性分泌胰岛素、抑制胰高血糖素过量分泌, 并能够延缓胃排空, 从而改善 2 型糖尿病患者的血糖^[1]。艾塞那肽包括两种制剂, 一种为艾塞那肽注射液, 于 2005 年 4 月经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2009 年在我国获批上市, 需每日进行 2 次皮下注射; 第二种为注射用艾塞那肽微球, 是一种缓释制剂, 2012 年 1 月在美国获批上市, 2018 年成为我国首个获批上市的长效 GLP-1 受体激动剂, 使用频率为每周一次皮下注射。

艾塞那肽说明书显示其常见不良反应包括与二甲双胍及磺脲类药物合用时的低血糖及胃肠道反应, 罕见的严重不良事件 (adverse drug event, ADE) 包括急性胰腺炎和急性肾衰竭。此外, 注射用艾塞那肽微球的我国现行版说明书及美国 FDA 核准的说明书中, 均提示有甲状腺髓样癌既往史和家族史的患者, 以及 2 型多发性内分泌腺瘤综合征的患者禁用本品。近年来艾塞那肽的用药人数不断增加, 尽管国

际上已建立结构化程序用于更新药品说明书, 但这些程序的复杂性及评估和实施所需的时间可能导致更新延迟, 从而使说明书未能及时反映最新的安全信息^[2-3]。美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 作为一个动态更新的数据库, 能实时收集和分析全球范围内自发报告的 ADE, 提供即时的药品安全信息^[4-5]。基于此, 本研究对 FAERS 数据库中近 10 年艾塞那肽相关的 ADE 报告数据进行挖掘分析, 以期为临床安全用药提供更新更全面的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库, 纳入 2014 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度共 42 个季度的数据, 导入 SAS 9.4 软件, 以艾塞那肽通用名 “exenatide” 及商品名 “Exenatide” “BYDUREON” “BYETTA” 为关键词进行检索。以首要怀疑药物为艾塞那肽的报告人群作为目标人群^[6], 获得艾塞那肽 ADE 报告。

1.2 数据处理

按照 FDA 官网指导文件进行数据清理，对重复和撤回报告进行去重和删除^[7]。数据去重过程如下：选取个人信息记录 (DEMO) 表中的 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID)、案件的编号 (CASEID) 和 FDA 收到案件的日期 (FDA_DT) 字段，按照 CASEID、FDA_DT 以及 PRIMARYID 排序，对具有相同 CASEID 的报告，保留 FDA_DT 值最大的数据，对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的数据。FAERS 数据库每季度数据包中均包含删除报告列表，去重操作完成后，依据该列表中的 CASEID 排除相关报告，以完成数据清洗工作。所有系统/器官分类 (system-organ classes, SOC) 和首选术语 (preferred terms, PT) 名称均依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 27.0 版进行标准化编码。

1.3 信号挖掘方法

基于比例失衡法，采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 法、贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法与多项伽马泊松压缩 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法筛选艾塞那肽 ADE 报告的阳性信号^[8]。当艾塞那肽 ADE 发生例次 ≥ 3 ，在 ROR 的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 条件下提示 ROR 阳性信号^[9]，在 PRR 的 95%CI 下限 (PRR_{0.25}) > 1 条件下为 PRR 阳性信号^[10]；通过 BCPNN 判断信号强弱，计算信息成分 (information component, IC)，当其 95%CI 下限 (IC_{0.25}) > 0 ，则提示生成 BCPNN 阳性信号，IC_{0.25} 值越大，信号越强^[11]；当经验贝叶斯几何均数 (empirical Bayes geometric mean, EBGM) 95%CI 下限 > 2 则提示生成 1 个 MGPS 信号^[12]。本研究中上述 4 种算法同时提示为阳性信号视为 ADE 阳性信号^[13]。

2 结果

2.1 艾塞那肽 ADE 报告的基本信息

经数据清理后，共获得 118 745 份以艾塞那肽为首要怀疑药物的 ADE 报告，涉及 31 172 例

患者，平均每位患者报告 3.81 个 ADE。如表 1 所示，女性患者多于男性患者，患者年龄多集中于 18~64 岁 (29.24%)，多数报告 (65.13%) 由消费者上报，报告主要来自美国 (81.98%)。严重报告数量为 7 356 份，达 23.59%，主要表现包括死亡、危及生命的疾病、住院、残疾等。

表1 艾塞那肽 ADE 报告的基本信息

Table 1. Basic information of exenatide-related ADR reports

项目	类别	例数	构成比 (%)
性别	男	16 350	42.27
	女	13 175	52.45
	不详	1 647	5.28
年龄 (岁)	<18	18	0.06
	18~64	9 114	29.24
	≥ 65	8 345	26.77
	不详	13 695	43.93
报告者	消费者	20 201	65.13
	医护人员	4 613	14.79
	其他或不详	6 258	20.08
涉及国家 (前3位)	美国	25 555	81.98
	中国	285	0.91
	日本	155	0.50
严重报告转归	死亡	995	3.19
	危及生命的疾病	232	0.74
	住院	2 048	6.57
	残疾	141	0.45
	先天性畸形	6	0.02
	其他	3 934	12.62

2.2 艾塞那肽 ADE 的 SOC 及 PT 分布

共检出 185 个 PT 信号，如图 1 所示，蓝色表示 SOC 下 PT 信号种类的比例，红色表示不同 SOC 下 ADE 数量的占比。共涉及 14 个 SOC 存在 PT 信号，其中全身性疾病及给药部位各种反应和良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) 等 SOC 层级 PT 信号种类的比例排名靠前，提示相关表现多样。艾塞那肽 ADE 主要发生在全身性疾病及给药部位各种反应 (27.21%)、各类损伤、中毒及操作并发症 (19.96%) 和产品问题 (15.10%)。

2.3 艾塞那肽ADE报告的PT信号

汇总艾塞那肽 ADE 报告强度排名前 30 位的 PT 信号 (表 2), 发现注射部位结节、药物外渗和装置超说明书使用问题与艾塞那肽 ADE 报告相关度较强; 而在艾塞那肽 ADE 报告例次排名前 30 位的 PT 信号 (表 3) 中发生频次靠前的 PT 包括注射部位出血、装置渗漏及注射部位痛。

2.4 艾塞那肽ADE报告与药品说明书的对比

表 4 为艾塞那肽 ADE 报告不同 SOC 下排名前 5 位的 PT 信号, 其中多数 PT 与我国现行版艾塞那肽说明书中记载的不良反应相符, 但胰腺癌、挫折承受力降低、甲状腺炎等 PT 尚未被药品说明书记载。

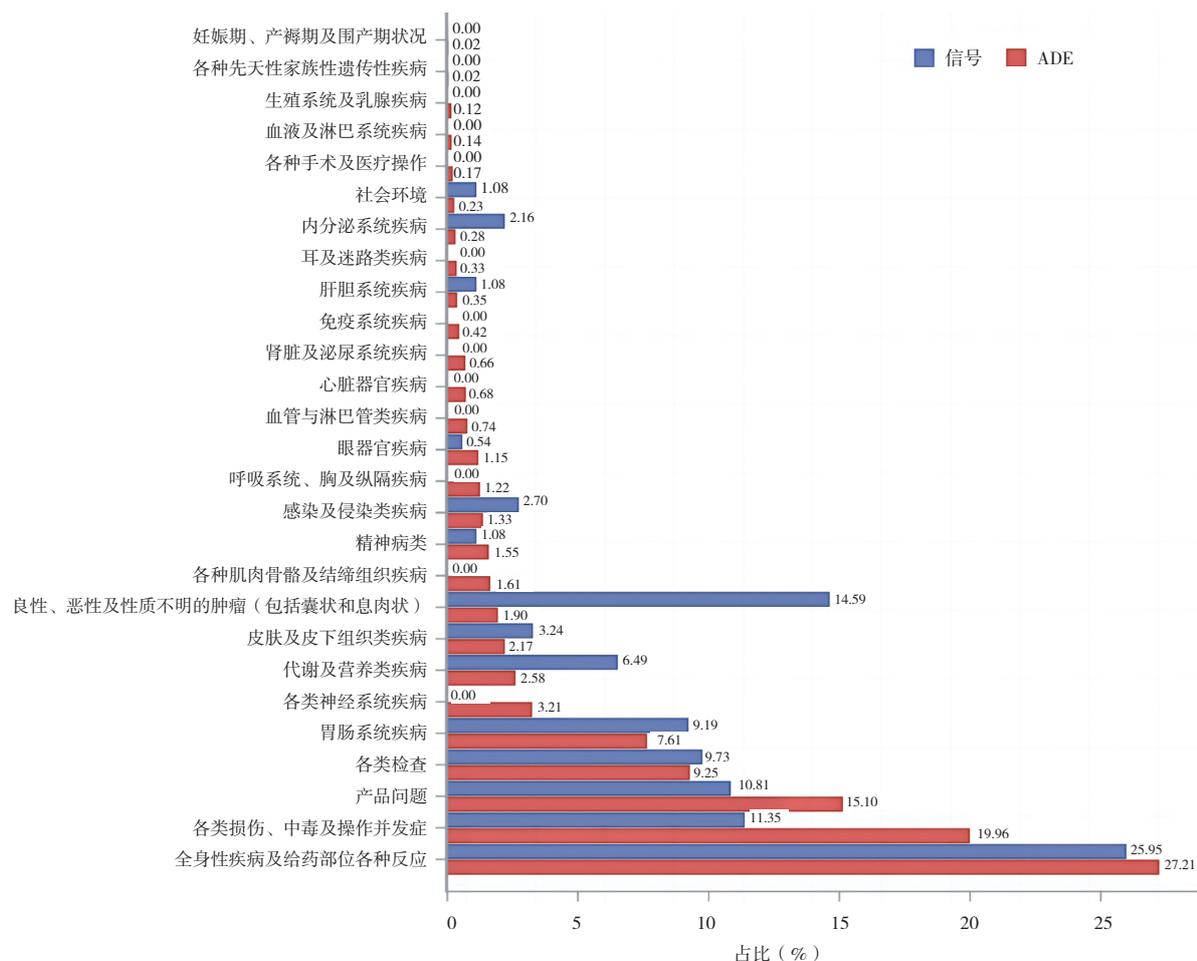


图1 SOC层级下PT信号种类及ADE报告占比

Figure 1. Proportion of PT signal types and ADE reports under SOC

注: 红色为ADE报告占比, 即SOC层级下ADE报告数/总ADE报告数; 蓝色为PT信号种类占比, 即SOC层级下PT信号种类/总PT信号种类。

表2 艾塞那肽ADE报告信号强度排名前30位PT (按IC₀₂₅从大到小排序)

Table 2. Top 30 PT in signal intensity of exenatide ADE reports (sorted by IC₀₂₅ from large to small)

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (PRR ₀₂₅)	IC ₀₂₅	EBGM ₀₅
注射部位结节	2 362	196.37 (186.64, 206.60)	192.48 (183.07)	6.80	117.13
药物外渗	2 394	124.39 (118.67, 130.38)	121.90 (116.38)	6.37	85.84
装置超说明书使用	1 285	115.52 (108.42, 123.09)	114.28 (107.31)	6.24	80.49
药物递送系统问题	330	115.07 (101.56, 130.38)	114.75 (101.30)	5.92	75.93
装置给药剂量有误	3 103	75.96 (73.04, 79.01)	74.01 (71.22)	5.84	58.60
装置渗漏	4 882	74.45 (72.15, 76.83)	71.43 (69.30)	5.82	57.36
注射部位肿块	3 505	51.45 (49.63, 53.33)	49.96 (48.24)	5.38	42.14

续表2

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (PRR ₀₂₅)	IC ₀₂₅	EGBM ₀₅
注射部位凹陷	213	63.04 (54.46, 72.97)	62.93 (54.37)	5.21	46.00
注射部位出血	5 491	41.84 (40.66, 43.05)	39.95 (38.87)	5.11	34.84
装置输送系统问题	1 384	38.15 (36.08, 40.35)	37.72 (35.69)	4.97	32.2
操作技术错误	3 071	34.02 (32.77, 35.32)	33.17 (31.97)	4.85	29.19
糖化血红蛋白异常	118	51.65 (42.55, 62.69)	51.60 (42.52)	4.75	37.01
注射部位损伤	340	36.56 (32.69, 40.90)	36.46 (32.61)	4.75	29.53
产品给药剂量有误	125	46.87 (38.87, 56.51)	46.82 (38.84)	4.69	34.23
针头问题	1 711	30.33 (28.86, 31.88)	29.91 (28.48)	4.69	26.23
转移性胰腺癌	199	35.81 (30.94, 41.45)	35.75 (30.90)	4.59	28.03
器械功能故障	3 126	26.03 (25.09, 27.00)	25.37 (24.47)	4.50	22.82
针痕	50	88.51 (64.84, 120.83)	88.47 (64.82)	4.45	51.57
装置使用问题	888	25.30 (23.63, 27.09)	25.12 (23.47)	4.42	21.91
给药系统故障	239	28.97 (25.39, 33.07)	28.92 (25.34)	4.40	23.42
胰腺癌	87	34.04 (27.30, 42.43)	34.01 (9.41)	4.21	24.87
糖化血红蛋白降低	98	31.52 (25.63, 38.78)	31.50 (25.61)	4.19	23.50
甲状腺乳头状癌	98	29.44 (23.94, 36.19)	29.41 (23.93)	4.12	22.08
糖化血红蛋白升高	833	16.87 (15.73, 18.09)	16.76 (15.64)	3.87	14.94
术后甲状腺机能减退	29	87.21 (57.99, 131.15)	87.19 (57.98)	3.82	46.27
注射部位疤痕	107	20.26 (16.67, 24.62)	20.24 (16.66)	3.75	15.76
装置问题	2 751	14.61 (14.06, 15.18)	14.29 (13.77)	3.72	13.24
血糖波动	293	16.02 (14.25, 18.01)	15.98 (14.22)	3.70	13.62
设备故障	360	15.72 (14.14, 17.48)	15.68 (14.11)	3.70	13.52
糖尿病控制不佳	446	14.79 (13.45, 16.27)	14.74 (13.41)	3.64	12.89

表3 艾塞那肽ADE报告例次排名前30位PT

Table 3. Top 30 PT in the ranking of exenatide ADE reported cases

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (PRR ₀₂₅)	IC ₀₂₅	EGBM ₀₅
注射部位出血	5 491	41.84 (40.66, 43.05)	39.95 (38.87)	5.16	34.84
装置渗漏	4 882	74.45 (72.15, 76.83)	71.43 (69.30)	5.89	57.36
注射部位痛	4 613	8.89 (8.63, 9.16)	8.58 (8.34)	3.07	8.15
注射部位肿块	3 505	51.45 (49.63, 53.33)	49.96 (48.24)	5.45	42.14
血糖升高	3 380	10.07 (9.72, 10.42)	9.81 (9.48)	3.26	9.23
遗漏用药	3 182	2.91 (2.81, 3.01)	2.86 (2.76)	1.51	2.74
器械故障	3 126	26.03 (25.09, 27.00)	25.37 (24.47)	4.57	22.82
装置给药剂量有误	3 103	75.96 (73.04, 79.01)	74.01 (71.22)	5.93	58.60
技术性错误	3 071	34.02 (32.77, 35.32)	33.17 (31.97)	4.92	29.19
装置问题	2 751	14.61 (14.06, 15.18)	14.29 (13.77)	3.78	13.24
体重降低	2 734	5.27 (5.07, 5.48)	5.17 (4.98)	2.35	4.92
注射部位渗液	2 394	124.39 (118.67, 130.38)	121.90 (116.38)	6.49	85.84
注射部位结节	2 362	196.37 (186.64, 206.60)	192.48 (183.07)	6.95	117.13
产品质量问题	2 022	7.73 (7.40, 8.08)	7.62 (7.29)	2.90	7.15
针头问题	1 711	30.33 (28.86, 31.88)	29.91 (28.48)	4.78	26.23
给药剂量不足	1 648	10.05 (9.56, 10.56)	9.92 (9.45)	3.27	9.20

续表3

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (PRR ₀₂₅)	IC ₀₂₅	EBGM ₀₅
注射部位瘙痒	1 402	12.40 (11.75, 13.08)	12.26 (11.63)	3.57	11.25
装置输送系统问题	1 384	38.15 (36.08, 40.35)	37.72 (35.69)	5.09	32.20
产品超说明书使用	1 358	6.17 (5.85, 6.51)	6.11 (5.79)	2.59	5.71
注射部位瘀青	1 318	8.51 (8.05, 8.99)	8.42 (7.98)	3.04	7.80
装置超说明书使用	1 285	115.52 (108.42, 123.09)	114.28 (107.31)	6.42	80.49
剂量有误	1 217	2.87 (2.72, 3.04)	2.85 (2.70)	1.51	2.68
注射部位红斑	952	4.67 (4.38, 4.98)	4.64 (4.36)	2.20	4.31
装置漏液	893	6.33 (5.92, 6.76)	6.29 (5.89)	2.63	5.80
装置使用问题	888	25.30 (23.63, 27.09)	25.12 (23.47)	4.55	21.91
糖化血红蛋白升高	833	16.87 (15.73, 18.09)	16.76 (15.64)	4.00	14.94
血糖降低	811	9.85 (9.19, 10.57)	9.79 (9.13)	3.25	8.90
错误用药	760	10.87 (10.11, 11.69)	10.81 (10.06)	3.39	9.77
胰腺癌	697	10.20 (9.46, 11.00)	10.14 (9.41)	3.30	9.16
注射部位肿胀	571	4.39 (4.04, 4.77)	4.37 (4.03)	2.11	3.98

表4 艾塞那肽各SOC下例次排名前5位的ADE信号
Table 4. The top 5 ADE signal of exenatide for each SOC

SOC	排名前5位的信号 (例次)	信号数	例次
全身性疾病及给药部位 各种反应	注射部位出血 (5 491)、注射部位痛 (4 613)、注射部位肿块 (3 505)、 药物外渗 (2 394)、注射部位结节 (2 362)	48	26 176
各类损伤、中毒及操作 并发症	遗漏用药 (3 182)、装置给药剂量有误 (3 103)、操作技术错误 (3 071)、用药剂量不足 (1 648)、产品超说明书使用 (1 358)	21	18 065
产品问题	装置渗漏 (4 882)、器械功能故障 (3 126)、装置问题 (2 751)、产品 质量问题 (2 022)、针头问题 (1 711)	20	17 520
各类检查	血糖升高 ^a (3 380)、体重降低 (2 734)、糖化血红蛋白升高 ^a (833)、 血糖降低 (811)、血糖异常 (497)	18	9 155
胃肠道系统疾病	胰腺炎 (480)、嗝气 (191)、急性胰腺炎 (118)、胃排空障碍 (94)、 胰腺疾病 (31)	17	1 080
代谢及营养类疾病	糖尿病控制不佳 ^a (446)、2型糖尿病 (155)、体重波动 (132)、食欲增 加 ^a (85)、食欲障碍 (62)	12	1 000
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤肿块 (111)、针痕 (50)、瘢痕疙瘩 (7)、皮肤凹陷 (7)、 皮肤松弛 ^a (5)	6	183
良性、恶性及性质不明 的肿瘤 (包括囊状和息 肉状)	胰腺癌 ^a (697)、转移性胰腺癌 ^a (199)、肝转移 ^a (122)、甲状腺癌 (111)、甲状腺乳头状癌 ^a (98)	27	1 546
精神病类	紧张不安 ^a (221)、挫折承受力降低 ^a (87)	2	308
感染及侵染类疾病	注射部位感染 (43)、注射部位脓肿 (31)、注射部位蜂窝织炎 (22)、 胰腺感染 (4)、注射部位脓疱 (4)	5	104
眼器官疾病	糖尿病性眼病 ^a (4)	1	4
肝胆系统疾病	胆汁淤积型黄疸 ^a (67)、胆管阻塞 (22)	2	89
内分泌系统疾病	甲状腺肿 ^a (79)、甲状腺肿块 ^a (31)、自身免疫性甲状腺炎 ^a (21)、 慢性甲状腺炎 ^a (4)	4	140
社会环境	保险问题 (121)、无力支付医药 (72)	2	193

注：^a为艾塞那肽中文现行版说明书中未记载的ADE。

3 讨论

3.1 艾塞那肽 ADE 报告特点分析

艾塞那肽 ADE 报告中女性占比较高。虽然说明书中未记载艾塞那肽适用于治疗多囊卵巢综合征,但近年临床研究表明,艾塞那肽可降低多囊卵巢综合征患者体重,并改善胰岛素抵抗^[14],这可能导致更多女性选择使用艾塞那肽,从而增加了相关 ADE 的报告频率。关于年龄数据,艾塞那肽的 ADE 报告中存在许多缺失信息,但现有数据表明老年人使用艾塞那肽并不会增加 ADE 风险。ADE 的报告主要来自消费者,其次是医护人员,这反映了药物上市后监管的典型形式^[15],并显示出监测的广泛性。报告主要涉及的国家是美国和中国,这可能与数据库的开发地以及艾塞那肽首次上市地有关,且 23.59% 的报告为严重 ADE,主要表现为死亡、危及生命的疾病、住院、残疾等,值得临床关注。

3.2 我国现行版艾塞那肽说明书中涵盖的 SOC 及 PT 信号

给药部位各种反应及感染是艾塞那肽常见 ADE,主要包括注射部位出血、肿痛、硬结甚至感染、脓肿。一项动物实验^[16]显示艾塞那肽复乳制剂可减少皮下注射刺激性,此外,轮换注射、皮肤护理等方案也可减少此类 ADE 发生。

遗漏用药、给药剂量有误、装置渗漏、器械功能故障等为排名靠前的 PT,提示使用者对艾塞那肽基本用法缺乏相关培训,应加强对艾塞那肽使用方法的宣讲。另一方面,研究^[17]表明与利拉鲁肽、利司那肽相比,艾塞那肽更容易出现产品问题,提示生产商应提高产品质量与品控。

SOC 中各类检查、代谢及营养类疾病对应的 ADE 集中于艾塞那肽对糖代谢和食欲的影响。通常情况下, ADE 中血糖与食欲降低与艾塞那肽作用机制相关。艾塞那肽是人工合成的 GLP-1 受体激动剂,可直接刺激 GLP-1 生成,进而增加胰岛素水平降低血糖。研究^[18-19]显示艾塞那肽可通过下丘脑抑制食欲,增加饱腹感,减少能量摄入。临床研究^[20]显示使用艾塞那肽 1 个月后受试者胃排空明显延迟,体重明显下降。而本研究中出现血糖升高、食欲增加等 ADE 考虑可能与疾病进展相关,具体情况还需临床进一步证实。

与其他 GLP-1 受体激动剂相比,艾塞那肽胃

肠系统疾病的 ADE 例次较少,与既往研究^[21]一致。胰腺炎是艾塞那肽首位的胃肠系统疾病 ADE,尽管一项纳入 14 752 例艾塞那肽使用者的 Meta 分析^[22]显示其并不增加胰腺炎的风险,但我国艾塞那肽现行版说明书及美国 FDA 批准的说明书中,对胰腺炎风险仍保留谨慎态度。

此外,FAERS 数据库提示艾塞那肽在肝胆系统疾病中出现胆汁淤积性黄疸与胆管阻塞 ADE,说明书中记载体重减轻过快(每周超过 1.5 kg)可能出现胆石症。但胆道疾病与艾塞那肽的直接因果关系还不能完全确立,一方面 2 型糖尿病是胆结石发病的独立危险因素,糖尿病自主神经功能紊乱可影响胆囊舒缩功能,引发胆汁浓缩、淤积^[23-24],而另一方面一项小样本临床研究^[25]观察 2 型糖尿病患者使用艾塞那肽 4 周前后胆囊收缩功能的变化,结果表明差异无统计学意义。因此艾塞那肽与肝胆系统疾病的关系仍有待进一步研究。

3.3 我国现行版药品说明书中未记载的 ADE 信号

胰腺癌是我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)、美国 FDA 与欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准的艾塞那肽说明书中均未提及的重要 ADE 信号,但艾塞那肽与胰腺癌的相关性研究结果并不一致。一项研究^[26]对接受含艾塞那肽在内的 GLP-1 受体激动剂治疗患者的胰腺进行解剖,发现与非糖尿病组对照, GLP-1 治疗可导致胰腺显著扩张,并有可能进展为神经内分泌肿瘤。但糖尿病自身即为胰腺癌的危险因素之一,流行病学研究^[27]显示 2 型糖尿病患者发生胰腺癌的风险增加了约 2 倍。一项回顾性队列研究^[28]结果支持艾塞那肽与胰腺癌无关联,但该研究无法排除失访偏倚。在明确因果关系前,胰腺癌仍值得临床关注。

甲状腺炎、甲状腺肿在艾塞那肽注射液我国现行版说明书中并未提及,甲状腺 C 细胞肿瘤风险在艾塞那肽微球注射液我国现行版说明书及艾塞那肽 FDA、EMA 批准的说明书均有所警示。啮齿类动物甲状腺 GLP-1 受体较人类显著表达,有学者认为 GLP-1 受体表达的物种差异或许能解释动物实验中,艾塞那肽能促进啮齿类动物甲状腺 C 细胞增生,而随机对照试验与

Meta 分析显示艾塞那肽与甲状腺癌无关^[29-30]。此外, 研究^[31-32]发现艾塞那肽可能通过减重, 提高机体甲状腺素敏感性, 进而降低糖尿病患者血清促甲状腺激素浓度。

挫折承受力降低并未在说明书中记载, 而其相关精神类疾病如抑郁、焦虑等已逐渐受到关注。有队列研究发现暴露于 GLP-1 受体激动剂的个体服用抗抑郁药的风险增加, 且短期使用艾塞那肽与较高的抑郁评分相关, 中介分析显示艾塞那肽通过其对感知压力的影响间接影响抑郁评分^[33-34]。相反, 动物实验^[35]提示艾塞那肽对糖尿病小鼠具有抗焦虑抑郁作用。在获得确切数据前, 仍应关注患者心理状态。

与美国 FDA 及欧洲 EMA 批准的艾塞那肽说明书相比, 我国现行版药品说明书的不良反应、禁忌、注意事项等项目内容存在细微差别, 主要体现在程度分类不同、具体临床试验图表的列举显著不足等, 可能与版本修订时间差异、我国现行版说明书受众兼顾医护人员及患者相关。临床医师在斟酌使用艾塞那肽时可参考 FDA 及 EMA 批准的艾塞那肽说明书中的具体临床试验结果进行决策。

3.4 研究方法特点与局限性

ROR 法和 PRR 法是 ADE 信号常用检测方法, 其灵敏度高, 但特异性低, 易出现假阳性。与已有 GLP-1 受体激动剂 ADE 信号挖掘文献^[17, 36]相比, 本研究联合了 ROR、PRR、BCPNN 与 MGPS 4 种算法进行分析, 提高了检验阈值, 尽可能地减少偏倚, 避免假阳性信号。另一方面在结果部分, 艾塞那肽作为具体药物在 GLP-1 受体激动剂 ADE 信号挖掘文献中阐述较少, 本文对艾塞那肽说明书中未出现的信号进行了系统的解释。

本研究也存在一定局限性: ① FAERS 数据库属于自发呈报系统, 因此可能存在信息缺失、误报等情况; ②在上报国家、上报人员类型方面可能存在一定偏倚; ③研究无法确定因果关系。

综上, 本研究基于 FAERS 数据库对艾塞那肽相关 ADE 信号进行真实世界挖掘分析, 结果显示常见 ADE 信号及其累及的 SOC 与艾塞那肽说明书基本一致, 反映研究方法合理可靠。艾塞那肽说明书未记载的 ADE 信号包括胰腺癌、甲状腺炎及挫折承受力降低。因此, 临床使用艾塞那肽

时应有相应提醒, 并加强对患者用药后的观察, 以预防这些严重 ADE 的发生和发展。

参考文献

- 1 Alqifari SF, Alkomi O, Esmail A, et al. Practical guide: glucagon-like peptide-1 and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2024, 15(3): 331-347. DOI: 10.4239/wjd.v15.i3.331.
- 2 Lucas S, Ailani J, Smith TR, et al. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle[J]. Ther Adv Drug Saf, 2022, 13: 20420986221125006. DOI: 10.1177/20420986221125006.
- 3 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, et al. Guidance for industry safety labeling changes—implementation of section 505(o)(4) of the FD&C act[EB/OL]. (2018-10-08) [2024-04-23]. <https://www.fda.gov/media/116594/download>.
- 4 U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers on FDA's adverse event reporting system (FAERS)[EB/OL]. (2018-06-04) [2024-04-27]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>.
- 5 骆云霞, 李魏麟, 陈新玉, 等. 基于 FAERS 数据库的多西环素不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(8): 851-859. [Luo YX, Li WL, Chen XY, et al. Signal mining and analysis of adverse drug events of doxycycline based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(8): 851-859.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405028.
- 6 Zhou X, Ye X, Guo X, et al. Safety of SGLT2 inhibitors: a pharmacovigilance study from 2013 to 2021 based on FAERS[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 766125. DOI: 10.3389/fphar.2021.766125.
- 7 Services USDO. FDA adverse event reporting system (FAERS) quarterly data extract files[EB/OL]. [2024-04-22]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- 8 Wang Q, Qu K, Du Z, et al. Mining and analysis of security alert signals of valbenazine based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. J Psychopharmacol, 2024, 38(6): 562-566.

- DOI: [10.1177/02698811241248391](https://doi.org/10.1177/02698811241248391).
- 9 Engel RR. Evaluating modifications in epidemic surveillance systems: a method and an application to AIDS surveillance in Switzerland[J]. *Int J Epidemiol*, 1993, 22(2): 321–326. DOI: [10.1093/ije/22.2.321](https://doi.org/10.1093/ije/22.2.321).
 - 10 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483–486. DOI: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
 - 11 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).
 - 12 Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 381–392. DOI: [10.2165/00002018-200225060-00001](https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00001).
 - 13 Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902. DOI: [10.3389/fphar.2024.1338902](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338902).
 - 14 Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(9): 1081–1089. DOI: [10.1080/17512433.2021.1933433](https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933433).
 - 15 董铎, 刘巍, 杨乐, 等. 欧盟药品不良反应管理和上报指南简介 [J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(10): 611–613, 617. [Dong D, Liu W, Yang L, et al. Introduction of management and reporting of adverse reactions to medicinal products in European Union[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2014, 11(10): 611–613, 617.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2014.10.009](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2014.10.009).
 - 16 杜修桥, 王军, 邢俊俏. 艾塞那肽复乳降血糖作用和皮下注射刺激性考察 [J]. *中国药师*, 2018, 21(6): 989–991. [Du XQ, Wang J, Xing JQ. Hypoglycemic effect and hypodermic injection irritation of exendin multiple emulsion[J]. *China Pharmacist*, 2018, 21(6): 989–991.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2018.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2018.06.010).
 - 17 刘艳鑫, 邹剑, 董长江, 等. 基于 FAERS 的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂不良事件信号挖掘 [J]. *医药导报*, 2022, 41(7): 975–982. [Liu YX, Zou J, Dong CJ, et al. Research on signal mining of adverse events of GLP-1 receptor agonists based on FAERS[J]. *Herald of Medicine*, 2022, 41(7): 975–982.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.07.009](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.07.009).
 - 18 Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(1): 86–98. DOI: [10.1111/obr.12465](https://doi.org/10.1111/obr.12465).
 - 19 Coulter-Parkhill A, Dobbin S, Tanday N, et al. A novel peptide isolated from *Aphonopelma chalcodes tarantula* venom with benefits on pancreatic islet function and appetite control[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212: 115544. DOI: [10.1016/j.bcp.2023.115544](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115544).
 - 20 Camilleri M, Acosta A. Newer pharmacological interventions directed at gut hormones for obesity[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(8): 1153–1164. DOI: [10.1111/bph.16278](https://doi.org/10.1111/bph.16278).
 - 21 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).
 - 22 Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776–785. DOI: [10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9).
 - 23 Yuan S, Gill D, Giovannucci EL, et al. Obesity, type 2 diabetes, lifestyle factors, and risk of gallstone disease: a mendelian randomization investigation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(3): e529–e537. DOI: [10.1016/j.cgh.2020.12.034](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.12.034).
 - 24 罗锦涛, 潘耀振, 杨婧. 2 型糖尿病合并胆囊结石的发病机制 [J]. *医学综述*, 2022, 28(13): 2668–2672. [Luo JT, Pan YZ, Yang J. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus combined with cholecystolithiasis[J]. *Medical Recapitulate*, 2022, 28(13): 2668–2672.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2084.2022.13.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2022.13.030).
 - 25 龚心德, 吴海燕, 陈少雷, 等. 超声观察艾塞那肽对

- 2型糖尿病患者胆囊收缩功能的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16(2): 140. [Gong XD, Wu HY, Chen SL, et al. The effect of exenatide on gallbladder contractile function in patients with type 2 diabetes mellitus was observed by ultrasound[J]. Journal of Clinical Ultrasound in Medicine, 2014, 16(2): 140.] DOI: [10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2014.02.021](https://doi.org/10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2014.02.021).
- 26 Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2595-2604. DOI: [10.2337/db12-1686](https://doi.org/10.2337/db12-1686).
- 27 Shen B, Li Y, Sheng CS, et al. Association between age at diabetes onset or diabetes duration and subsequent risk of pancreatic cancer: results from a longitudinal cohort and mendelian randomization study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 30: 100596. DOI: [10.1016/j.lanwpc.2022.100596](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100596).
- 28 Romley JA, Goldman DP, Solomon M, et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(10): 904-911. DOI: [10.1089/dia.2012.0075](https://doi.org/10.1089/dia.2012.0075).
- 29 Espinosa DYA, Brito JP, McCoy RG, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer: a narrative review[J]. Thyroid, 2024, 34(4): 403-418. DOI: [10.1089/thy.2023.0530](https://doi.org/10.1089/thy.2023.0530).
- 30 Liang C, Bertoia ML, Ding Y, et al. Exenatide use and incidence of pancreatic and thyroid cancer: a retrospective cohort study[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 1037-1042. DOI: [10.1111/dom.13597](https://doi.org/10.1111/dom.13597).
- 31 Tee SA, Tsalidis V, Razvi S. The GLP-1 receptor agonist exenatide reduces serum TSH by its effect on body weight in people with type 2 diabetes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2023, 99(4): 401-408. DOI: [10.1111/cen.14901](https://doi.org/10.1111/cen.14901).
- 32 Sencar ME, Sakiz D, Calapkulu M, et al. The effect of exenatide on thyroid-stimulating hormone and thyroid volume[J]. Eur Thyroid J, 2019, 8(6): 307-311. DOI: [10.1159/000501895](https://doi.org/10.1159/000501895).
- 33 Eren-Yazicioglu CY, Kara B, Sancak S, et al. Effect of exenatide use on cognitive and affective functioning in obese patients with type 2 diabetes mellitus: exenatide use mediates depressive scores through increased perceived stress levels[J]. J Clin Psychopharmacol, 2021, 41(4): 428-435. DOI: [10.1097/JCP.0000000000001409](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001409).
- 34 Almeida OP, Fong Z, Hill AL, et al. Cross-sectional, case-control and longitudinal associations between exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the dispensing of antidepressants[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(7): 2925-2932. DOI: [10.1111/dom.15616](https://doi.org/10.1111/dom.15616).
- 35 Komsuoglu CI, Mutlu O, Ulak G, et al. Exenatide treatment exerts anxiolytic-and antidepressant-like effects and reverses neuropathy in a mouse model of type-2 diabetes[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2014, 20: 112-117. DOI: [10.12659/MSMBR.891168](https://doi.org/10.12659/MSMBR.891168).
- 36 王安妮, 李轶凡, 马小磊, 等. 基于 FAERS 数据库的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药物不良信号的数据挖掘与分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(5): 322-325. [Wang AN, Li YF, Ma XL, et al. Data mining and analysis of adverse drug events signals of glucagon-like peptide-1 receptor agonists based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2022, 19(5): 322-325.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2022.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2022.05.012).

收稿日期: 2024 年 07 月 29 日 修回日期: 2024 年 11 月 09 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕