

基于 FAERS 数据库的吡格列酮不良事件信号挖掘与分析



李萍^{1#}, 刘岩^{2#}, 杨天绎³, 赵琦瑶¹, 李皎月¹, 罗云鹏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 挖掘吡格列酮的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 采用报告比值比法、贝叶斯置信区间递进神经网络法, 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2013 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度吡格列酮 ADE 报告进行数据挖掘与信号检测。**结果** 经数据清理后, 共收集到 16 904 份以吡格列酮为首要怀疑药品的 ADE 报告。ADE 报告集中于 45 岁及以上人群, 以男性居多, 主要上报国家为美国。共检测到 180 个 ADE 信号, 涉及 27 个系统 / 器官分类, 中等强度及以上 ADE 信号 34 个, 其中未被药品说明书记载的 ADE 信号 9 个, 分别是输尿管癌、尿道癌、胆囊肿瘤、肾盂恶性肿瘤、心包填塞、左心室功能障碍、肺水肿、膀胱炎、梦话。**结论** 临床在应用吡格列酮时除密切关注体重增加、全身性水肿、心力衰竭外, 还应关注左心室功能障碍、肺水肿、膀胱炎、心包填塞等未被药品说明书记载的潜在 ADE, 以保证用药安全。

【关键词】 吡格列酮; 噻唑烷二酮类药物; 药品不良事件; FAERS 数据库; 信号检测; 药物警戒

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

LI Ping^{1#}, LIU Yan^{2#}, YANG Tianyi³, ZHAO Qiyao¹, LI Jiaoyue¹, LUO Yunpeng¹, 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 10070, 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

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407064

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

#Co-first authors: LI Ping and LIU Yan

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

【Abstract】Objective To mine adverse drug event (ADE) signals of pioglitazone, and to provide references for the safe clinical use of the medication. **Methods** The reporting odds ratio(ROR) method and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were utilized to analyze pioglitazone ADE reports from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, spanning from the first quarter of 2013 to the second quarter of 2024. **Results** After data cleaning, a total of 16 904 pioglitazone ADE reports were retrieved. The ADE reports primarily involved individuals over the age of 45, with a male predominance, and were mainly reported from the United States. After screening, 180 ADE signals were identified, affecting 27 system-organ classes (SOC). Out of these, 34 ADE signals were classified as medium to high risk, with 9 ADE signals not mentioned in the product labeling, including ureteral cancer, urethral cancer, gallbladder tumors, malignant tumors of the renal pelvis, pericardial tamponade, left ventricular dysfunction, pulmonary edema, cystitis, and somnolency. **Conclusion** In addition to closely monitoring weight gain, systemic edema, and heart failure, clinical attention should be given to left ventricular dysfunction, pulmonary edema, cystitis, and pericardial tamponade ADEs that are not mentioned in the instructions, to ensure the safety of pioglitazone use in clinical practice.

【Keywords】 Pioglitazone; Thiazolidinediones; Adverse drug event; FAERS database; Signal mining; Pharmacovigilance

噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinedione, TZD) 是 2 型糖尿病治疗的主要联合用药之一^[1]。TZD 是过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors- γ , PPAR- γ) 的有效外源性激动剂, 通过结合和激活 PPAR- γ 改善胰岛素抵抗, 增加机体对胰岛素的敏感性, 促进靶细胞对葡萄糖的利用从而降低血糖^[2], 临床常用于其他降糖药无法达到血糖控制目标的 2 型糖尿病患者。目前我国上市的 TZD 主要有吡格列酮和罗格列酮, 其中吡格列酮更为常用。吡格列酮于 1999 年获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2004 年获得我国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准上市, 尽管疗效显著, 然而既往研究发现吡格列酮存在心力衰竭、体重增加等不良反应, 有个案报道^[3] 吡格列酮可引起胸腔积液, 目前对其安全性的研究依然存在不足。美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 为药品不良事件 (adverse drug events, ADE) 的自发性报告

数据库, 包含美国 FDA 收集的所有 ADE 和药物信息, 数据量大、报告较为规范, 在药物警戒研究领域认可度高。本研究对 FAERS 数据库中吡格列酮的相关 ADE 报告开展数据挖掘, 探索发现未知的 ADE 信号, 为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所采用的数据来自于 FAERS 数据库收集的 2013 年第 1 季度至 2024 年第 2 季度数据, 导入 SAS 9.4 软件进行数据整理与统计分析。检索药品名称为通用名 “pioglitazone” 和商品名 “Aytin” “Konkaspin” “Thornton Ling”。

1.2 数据处理

依照 FDA 建议, 对数据进行去重操作: 选取个人信息记录 (DEMO) 表中 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID)、案件的编号 (CASEID) 和 FDA 接受案件的日期 (FDA_ID) 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。去重操作完成后，基于每一季度数据包中的删除报告列表的 CASEID 字段排除相关报告。FAERS 数据库收集的 ADE 报告中涉及药物分为“首要怀疑”“次要怀疑”“伴随”和“相互作用”4 种模式，当首要怀疑药物为吡格列酮时则作为目标药物人群纳入分析^[4]。所有系统 / 器官分类 (system-organ classes, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT) 名称均依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regular Activities, MedDRA) 26.1 版进行标准化编码。

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、贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法筛选吡格列酮 ADE 报告的阳性信号。ROR 法的优势在于其简易的计算过程和较高的灵敏度，但缺点在于特异性较差^[5]；而 BCPNN 法虽计算较为复杂，但特异性较好，提供的信号相对更为稳定^[6-7]。结合这两种算法，可有效降低依赖单一方法可能产生的偏差，进而提升分析结果的准确性。阳性信号的判断标准设置为：吡格列酮 ADE 报告数 ≥ 3 ，同时 ROR 的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 ($ROR_{0.025}$) > 1 ，且 BCPNN 法计算信息成分 (information component, IC) 的 95%CI 下限 ($IC_{0.025}$) > 0 。信号强弱分级标准： $0 < IC_{0.025} \leq 1.5$ 为弱信号， $1.5 < IC_{0.025} \leq 3.0$ 为中等强度信号， $IC_{0.025} \geq 3.0$ 为高强度信号^[8]。

2 结果

2.1 吡格列酮 ADE 报告的基本信息

经过数据去重和清洗过程后，共获得 16 904 份以吡格列酮为首要怀疑药物的 ADE 报告，涉及 10 581 例患者。除信息不全外，报告集中在 45 岁及以上人群，男性多于女性。地理分布上，美国是最主要的报告来源国家，共 8 918 例 (84.28%)，超过一半的报告 (51.39%) 由律师上传，见表 1。从报告年份来看，2015 年以前 ADE 报告相对较少，2015 年报告例数大量增加，随后急剧下降，见图 1。

2.2 吡格列酮 ADE 的 SOC 分布

共挖掘到 180 个 ADE 信号，涉及 27 个 SOC。ADE 信号数排名前 5 位的 SOC 包括：良性、

表 1 吡格列酮 ADE 报告的基本信息

Table 1. Basic information of pioglitazone ADE reports

指标	报告数	构成比 (%)
性别		
女	1 244	11.76
男	2 336	22.08
未知	7 001	66.17
年龄 (岁)		
0~17	8	0.08
18~44	78	0.74
45~64	607	5.74
65~74	755	7.14
≥ 75	721	6.81
未知	8 412	79.50
报告者		
律师	5 438	51.39
消费者	2 274	21.49
医师	1 085	10.25
其他健康专业人员	656	6.20
药师	582	5.50
未知	546	5.16
报告国家		
美国	8 918	84.28
英国	567	5.36
日本	481	4.55
意大利	168	1.59
德国	83	0.78
其他	301	3.44
严重 ADE 报告		
是	10 129	95.73
否	452	4.27

恶性及性质不明的肿瘤 (8 741 例，47 个信号)，肾脏及泌尿系统疾病 (686 例，21 个信号)、各类损伤、中毒及操作并发症 (462 例，18 个信号)、代谢及营养类疾病 (477 例，16 个信号)、心脏器官疾病 (718 例，15 个信号)，见表 2。

2.3 ADE 报告例次及信号强度排名前 30 位的 PT

ADE 报告例次排名前 5 位的 PT 包括：膀胱

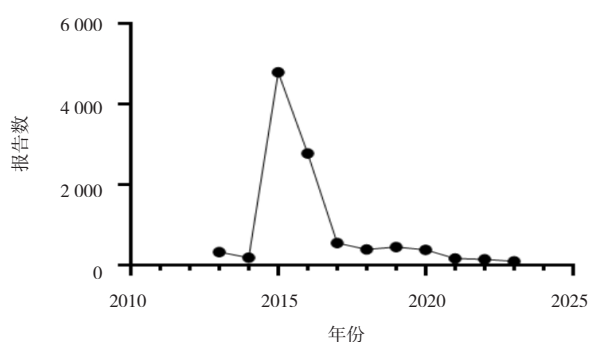


图1 2013—2024年度吡格列酮ADE报告数量
Figure 1. Pioglitazone ADE distribution from 2013 to 2024

癌（7 444 例）、死亡（954 例）、膀胱移行细胞癌（406 例）、呼吸困难（190 例）、充血性心力衰竭（181 例），膀胱癌报告例次占据总例数

的 66.58%，见表 3。ADE 信号强度排名前 5 位的 PT 包括：膀胱癌、膀胱移行细胞癌、复发性膀胱癌、膀胱转移癌、膀胱肿瘤，见表 4。报告例次和信号强度排名均在前 3 的是膀胱癌和膀胱移行细胞癌。

2.4 中等强度及以上 ADE 信号

根据信号强弱分级标准对吡格列酮的 180 个 ADE 阳性信号进行分级，并剔除与 ADE 无关的信号（如社会环境、产品问题以及各类损伤、中毒及操作并发症）及靶向治疗相关的信号（糖尿病控制不佳、酮症酸中毒）后，最终得到 34 个中等强度及以上 ADE 信号，其中未被药品说明书记载的 ADE 信号 9 个，分别是输尿管癌、尿道癌、胆囊肿瘤、肾盂恶性肿瘤、心包填塞、左心室功能障碍、肺水肿、膀胱炎、梦话，见表 5。

表2 吡格列酮ADE信号的SOC分布（按ADE例次排序）

Table 2. SOC distribution of ADE signals of pioglitazone (sorted by occurrence of ADE)

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE例次	构成比 (%)
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	47	26.11	8 741	51.71
全身性疾病及给药部位各种反应	9	5.00	1 895	11.21
心脏器官疾病	15	8.33	718	4.25
肾脏及泌尿系统疾病	21	11.67	686	4.06
各类检查	12	6.67	666	3.94
呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	2.78	514	3.04
胃肠系统疾病	4	2.22	494	2.92
代谢及营养类疾病	16	8.89	477	2.82
各类损伤、中毒及操作并发症	18	10.00	462	2.73
各类神经系统疾病	4	2.22	417	2.47
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	0.56	371	2.19
感染及侵染类疾病	8	4.44	326	1.93
精神病类	5	2.78	196	1.16
皮肤及皮下组织类疾病	0	0.00	171	1.01
眼器官疾病	5	2.78	151	0.89
血液及淋巴系统疾病	2	1.11	122	0.72
血管与淋巴管类疾病	2	1.11	116	0.69
肝胆系统疾病	3	1.67	88	0.52
免疫系统疾病	0	0.00	80	0.47
各种手术及医疗操作	0	0.00	69	0.41
生殖系统及乳腺疾病	3	1.67	50	0.30
产品问题	0	0.00	24	0.14
耳及迷路类疾病	0	0.00	22	0.13

续表2

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE例次	构成比 (%)
社会环境	0	0.00	20	0.12
内分泌系统疾病	0	0.00	14	0.08
妊娠期、产褥期及围产期状况	0	0.00	8	0.05
各种先天性家族性遗传性疾病	0	0.00	6	0.04
合计	180	100.00	16 904	100.00

表3 吡格列酮ADE报告例次排名前30位的PT (按例次排序)

Table 3. Top 30 PT with the highest frequency in ADE report of pioglitazone (ranked by frequency)

PT	例次	ROR (ROR ₀₂₅)	IC (IC ₀₂₅)
膀胱癌	7 444	709.54 (687.41)	8.42 (8.32)
死亡	954	4.04 (3.78)	1.95 (1.85)
膀胱移行细胞癌	406	1 681.32 (1 482.54)	9.96 (8.00)
呼吸困难	190	1.24 (1.07)	0.31 (0.09)
充血性心力衰竭	181	9.10 (7.86)	3.17 (2.89)
血尿症	157	17.06 (14.57)	4.07 (3.70)
体重增加	148	2.54 (2.16)	1.33 (1.08)
心力衰竭	143	6.83 (5.79)	2.76 (2.46)
复发性膀胱癌	134	546.79 (453.44)	8.80 (6.43)
外周水肿	132	5.41 (4.56)	2.43 (2.13)
水肿	111	8.13 (6.74)	3.01 (2.65)
低血糖	95	8.12 (6.64)	3.01 (2.61)
心肌梗死	89	2.33 (1.89)	1.21 (0.89)
膀胱转移癌	83	1 241.40 (954.42)	9.70 (5.89)
背痛	77	1.19 (0.95)	0.25 (-0.08)
药物无效	76	0.19 (0.15)	-2.37 (-2.68)
跌倒	75	0.83 (0.66)	-0.27 (-0.60)
尿中带血	68	12.92 (10.18)	3.68 (3.10)
排尿困难	68	7.03 (5.54)	2.81 (2.34)
尿路感染	65	1.37 (1.07)	0.45 (0.09)
头晕	65	0.49 (0.38)	-1.03 (-1.37)
急性肾损伤	64	1.16 (0.91)	0.22 (-0.14)
前列腺癌	62	2.13 (1.66)	1.09 (0.70)
外周肿胀	61	1.21 (0.94)	0.27 (-0.10)
血葡萄糖升高	60	1.21 (0.94)	0.27 (-0.11)
胸腔积液	59	3.79 (2.93)	1.92 (1.48)
药物性超敏反应	58	0.93 (0.72)	-0.10 (-0.48)
体液潴留	58	3.90 (3.01)	1.96 (1.51)
尿频	58	5.20 (4.02)	2.37 (1.90)
肺水肿	54	4.71 (3.60)	2.23 (1.74)

表4 吡格列酮信号检测中信号强度排名前30的ADE (按IC₀₂₅排序)Table 4 Top 30 adverse events with signal strength in target drug signal detection (ordered by IC₀₂₅)

PT	例次	ROR (ROR ₀₂₅)	IC (IC ₀₂₅)
膀胱癌	7 444	709.54 (687.41)	8.42 (8.32)
膀胱移行细胞癌	406	1 681.32 (1 482.54)	9.96 (8.00)
复发性膀胱癌	134	546.79 (453.44)	8.80 (6.43)
膀胱转移癌	83	1 241.40 (954.42)	9.70 (5.89)
膀胱肿瘤	48	107.49 (80.50)	6.68 (4.64)
输尿管癌	37	375.28 (265.63)	8.35 (4.59)
移行细胞癌	31	94.56 (66.05)	6.51 (4.06)
血尿症	157	17.06 (14.57)	4.07 (3.70)
尿中带血	68	12.92 (10.18)	3.68 (3.10)
尿急	42	13.90 (10.26)	3.79 (2.97)
充血性心力衰竭	181	9.10 (7.86)	3.17 (2.89)
水肿	111	8.13 (6.74)	3.01 (2.65)
低血糖	95	8.12 (6.64)	3.01 (2.61)
糖尿病控制不佳	43	9.76 (7.23)	3.28 (2.58)
心力衰竭	143	6.83 (5.79)	2.76 (2.46)
排尿困难	68	7.03 (5.54)	2.81 (2.34)
外周水肿	132	5.41 (4.56)	2.43 (2.13)
尿频	58	5.20 (4.02)	2.37 (1.90)
死亡	954	4.04 (3.78)	1.95 (1.85)
肺水肿	54	4.71 (3.60)	2.23 (1.74)
膀胱炎	41	4.57 (3.36)	2.19 (1.62)
体液潴留	58	3.90 (3.01)	1.96 (1.51)
胸腔积液	59	3.79 (2.93)	1.92 (1.48)
体重增加	148	2.54 (2.16)	1.33 (1.08)
心肌梗死	89	2.33 (1.89)	1.21 (0.89)
前列腺癌	62	2.13 (1.66)	1.09 (0.70)
肾功能损伤	46	2.02 (1.51)	1.01 (0.56)
肾癌	36	2.00 (1.44)	1.00 (0.48)
呼吸困难	190	1.24 (1.07)	0.31 (0.09)
尿路感染	65	1.37 (1.07)	0.45 (0.09)

表5 吡格列酮中等强度及以上ADE信号

Table 5. Moderate and higher intensity ADE signals in pioglitazone

SOC	PT (例次)	信号数
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	膀胱癌 (7 444)、膀胱移行细胞癌 (406)、复发性膀胱癌 (134)、膀胱转移癌 (83)、膀胱肿瘤 (48)、输尿管癌 ^a (37)、移行细胞癌 (31)、膀胱癌II期 (14)、尿道癌 ^a (12)、肾转移 (10)、膀胱癌III期 (9)、膀胱乳头状瘤 (8)、分期未特指的膀胱腺癌 (8)、胆囊肿瘤 ^a (8)、膀胱癌0期伴原位癌 (6)、转移性膀胱移行细胞癌 (6)、肾盂恶性肿瘤 ^a (6)	17

续表5

SOC	PT (例次)	信号数
心脏器官疾病	充血性心力衰竭 (174)、心力衰竭 (136)、心包填塞 ^a (16)、急性心力衰竭 (14)、左心室功能障碍 ^a (13)	5
肾脏及泌尿系疾病	血尿症 (142)、排尿困难 (68)、尿频 (64)、尿急 (42)	4
全身性疾病及给药部位 各种反应	死亡 (954)、外周水肿 (132)、水肿 (111)	3
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺水肿 ^a (49)	1
各类神经系统疾病	低血糖昏迷 (10)	1
感染及侵染类疾病	膀胱炎 ^a (39)	1
精神病类	梦呓 ^a (8)	1
代谢及营养类疾病	低血糖 (37)	1

注：^a吡格列酮中文现行版说明书中未提及的ADE。

3 讨论

吡格列酮于 2004 年上市，上市以来已有 20 年，相关 ADE 报告数据较庞杂，为更具有时效性，本研究纳入 FAERS 数据库近 10 年的 ADE 报告数据进行分析，共收集到 16 904 份以吡格列酮为首要怀疑药品的 ADE 报告。ADE 报告的提交主要来自律师和消费者，意味着来自非专业人士的报告可能在质量上存在差异，如年龄、性别等数据缺失，会对数据挖掘结果产生一定的影响。吡格列酮在美国最先上市，FDA 强制要求制药公司在药品上市后继续监测其安全性。且 FAERS 数据库为美国的 ADE 自发报告系统，因此美国是报告的主要来源，而来自亚洲人群的报告数量较为有限。吡格列酮的 ADE 阳性信号主要集中在良性、恶性及性质不明的肿瘤、心脏器官疾病、肾脏及泌尿系统疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、代谢及营养类疾病等方面。未被药品说明书记载的 ADE 信号 9 个，分别是输尿管癌、尿道癌、胆囊肿瘤、肾盂恶性肿瘤、心包填塞、左心室功能障碍、肺水肿、膀胱炎、梦话。

3.1 吡格列酮与良性、恶性及性质不明的肿瘤

良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）是 ADE 信号强度最高、PT 例数和信号数最多的 SOC，其中膀胱癌的报告例次最多，但 2015 年以后的报告例数明显下降。2012 年发表的一项基于 115 727 例首次服用吡格列酮的糖尿病患者的队列研究^[9]显示，在随访 1 年后发现在

糖尿病人群中吡格列酮的使用与新发膀胱癌的风险增加相关。然而，2016 年 Korhonen 等^[10]发起的一项纳入 373 446 例 2 型糖尿病患者的回顾性队列研究显示，与从未使用吡格列酮的患者相比，曾经使用吡格列酮与膀胱癌风险之间没有关联。由于 FAERS 数据库是自发性 ADE 报告系统，医护人员、患者或其他报告者可能因各种原因选择是否报告，报告者很大程度上会被这些大型研究影响，进而导致报告数量变化。

尿道癌、输尿管癌、胆囊肿瘤、肾盂恶性肿瘤等肿瘤相关 ADE 信号等未被现行版说明书记载。有研究^[11]提示，吡格列酮可引起尿道上皮细胞发育不良。关于吡格列酮是否与多种癌症发病风险相关，Lewis 等^[12]基于 429 606 例 ≥ 40 岁糖尿病人群的一项回顾性队列研究提示，吡格列酮与前列腺癌和胰腺癌风险相关，与肾盂恶性肿瘤无关，而与输尿管癌、胆囊肿瘤的相关性未提及。目前缺乏证明吡格列酮诱发尿道癌、膀胱癌、输尿管癌、胆囊肿瘤的相关研究，但基于本研究结果，这一问题值得关注。因此，在使用吡格列酮时，对于有尿道癌、输尿管癌、胆囊肿瘤、肾盂恶性肿瘤病史的患者需提高警惕，定期检查。

3.2 吡格列酮与心脏器官疾病

本研究显示，心脏器官疾病是中等强度及以上 ADE 信号数排名第 2 位的 SOC，主要包括充血性心力衰竭、心力衰竭、心包填塞、左心室功能障碍，其中，充血性心力衰竭占比最高，与药品说明书及前期研究结果一致^[13-16]。吡格列酮可能促进体液潴留，进而诱发或加剧心脏疾病患

者的水肿及心力衰竭^[17]。且本研究结果也显示水液潴留、体重增加、水肿合外周水肿等 ADE 报告例次数较多。

目前,关于使用吡格列酮是否会诱发心力衰竭,尚存在争议。研究^[18]发现,吡格列酮对于心脏具有保护作用,在大鼠模型中发现口服吡格列酮可以逆转严重的肺动脉高压和血管重塑,同时能防止右心室衰竭。而一项基于 15 601 例 2 型糖尿病患者的队列研究^[19]发现,吡格列酮与钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合治疗可以预防心力衰竭。但有病例报告^[20]提示,患者左心室功能正常,使用吡格列酮治疗 1 年内,出现充血性心力衰竭。因此在临床中使用吡格列酮要谨慎评估,监测体重变化和水肿迹象,警惕心力衰竭迹象,如出现呼吸困难、异常疲劳和腹部胀气等症状,及时接受相关治疗。

3.3 吡格列酮与其他系统疾病

本研究显示,肾脏及泌尿系统疾病是 ADE 信号数排名第 2 位的 SOC,检出急性肾损伤、尿血、排尿困难等 ADE 信号,均未被药品说明书记载。全身性疾病及给药部位各种反应是 ADE 报告例次排名第 2 位的 SOC,外周水肿和水肿的 ADE 报告例次较多,与药品说明书记载和临床观察的 ADE 一致,同时检出死亡 ADE 信号,其未被药品说明书记载。呼吸系统、胸及纵隔疾病是 ADE 报告例次排名第 6 位的 SOC,检出胸腔积液、肺水肿、间质性肺疾病等 ADE 信号,提示吡格列酮在应用中对呼吸系统可能存在影响。有病例报告^[21]显示,心脏功能正常的糖尿病患者在使用吡格列酮后也会出现胸腔积液和肺水肿,停用吡格列酮后积液消失。胃肠系统疾病是 ADE 报告例次排名第 7 位的 SOC,检出 5 个 ADE 信号,但信号强度较弱,无中等强度及以上的阳性信号;与二甲双胍、阿卡波糖等降糖药相比,胃肠系统对吡格列酮的耐受性较好,或许可作为吡格列酮的用药优势。感染及侵袭类疾病层级检出 1 个 ADE 信号,即膀胱炎,其未被说明书记载,提示在吡格列酮的使用中,关注患者有无尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征,及时发现并干预。

3.4 NMPA、FDA与欧洲药物管理局批准的药品说明书比较

将 NMPA 批准的吡格列酮现行版说明书与美国 FDA、欧洲药物管理局 (European Medicines

Agency, EMA) 批准的说明书进行比较。EMA 批准的吡格列酮说明书更为全面,其中记载了影响驾驶及操作机械能力、过敏及超敏反应、乳酸脱氢酶升高、勃起功能障碍,而在 NMPA 批准的说明书中均未提及。此外 EMA 批准的说明书提供了更多上市后的观察结果和个案报道,如视网膜病变的恶化、皮肤血管性水肿的具体案例, NMPA 批准的说明书虽有提及视网膜病变和皮肤反应,但未提供案例说明。

NMPA 和 FDA 批准的吡格列酮说明书在严重警告和主要 ADE 方面内容一致,均包括充血性心力衰竭、肝损伤、低血糖、水肿、骨折等;不同点在于 NMPA 批准的说明书在严重不良禁忌项下提到肾功能不全,在慎重用药项下提到脑垂体功能不全和肾上腺功能不全患者应慎重使用,这在 FDA 批准的说明书中未提及。FDA 批准的说明书提到吡格列酮可能促进育龄期女性排卵,导致怀孕,并在特殊人群用药中,增加了育龄期患者的用药注意。此外, NMPA 批准的说明书提到吡格列酮与膀胱癌的发病存在争议,这一点在 FDA 批准的说明书中未提及。

3.5 局限性

FAERS 数据库为自发性 ADE 报告数据库,数据的完整性依赖于个人或专业人士主动提交报告,这可能导致报告的偏差,同时存在过度报告情况,如严重的 ADE 被更频繁地报告,例如本研究中 2015—2016 年报告数量增多,与当时一些大型的关于吡格列酮与膀胱癌的研究有关。此外,FAERS 数据库收集的报告并不证明药品与 ADE 具有关联性。本研究结果显示,膀胱癌是吡格列酮报告例次最多的 ADE,但结合相关研究来看,吡格列酮与膀胱癌的关系存在争议,但 FAERS 数据库缺乏关于患者暴露因素、报告偏倚和混杂偏倚的详细信息,从而限制了对变量的分析。

综上,本研究检出的 ADE 信号基本与说明书一致,同时提示临床在应用吡格列酮时除密切关注体重增加、全身性水肿、心力衰竭外,还应关注左心室功能障碍、肺水肿、膀胱炎、心包填塞等未被说明书记载的潜在 ADE,以保证用药安全。

参考文献

1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指

- 南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315–409. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2021, 13(4): 315–409.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095).
- 2 Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(12): 151. DOI: [10.1007/s11892-019-1270-y](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y).
 - 3 Xue J, Liu W, Shi F, et al. Pleural effusion due to use of pioglitazone: a case report[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18(3): 168–171. DOI: [10.1089/met.2019.0109](https://doi.org/10.1089/met.2019.0109).
 - 4 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 864–870. [Zhou RS, Lu PW, Chen JH, et al. Application of adverse drug reaction of data mining in pharmacovigilance[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(6): 864–870.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224098](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224098).
 - 5 Trillenber P, Sprenger A, Machner B. Sensitivity and specificity in signal detection with the reporting odds ratio and the information component[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2023, 32(8): 910–917. DOI: [10.1002/pds.5624](https://doi.org/10.1002/pds.5624).
 - 6 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of COB-plex associations and improved accuracy for rare events[J]. *Statist Med*, 2006, 25(21): 3740–3757. DOI: [10.1002/sim.2473](https://doi.org/10.1002/sim.2473).
 - 7 刘姗姗, 陈果, 刘笑, 等. 基于 FAERS 数据库的加卡奈珠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).
 - 8 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).
 - 9 Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study[J]. *BMJ*, 2012, 344: e3645. DOI: [10.1136/bmj.e3645](https://doi.org/10.1136/bmj.e3645).
 - 10 Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries[J]. *BMJ*, 2016, 354: i3903. DOI: [10.1136/bmj.i3903](https://doi.org/10.1136/bmj.i3903).
 - 11 Davidson MB. Pioglitazone (Actos) and bladder cancer: legal system triumphs over the evidence[J]. *Diabetes Complication*, 2016, 30(6): 981–985. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.004).
 - 12 Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes[J]. *JAMA*, 2015, 314(3): 265–277. DOI: [10.1001/jama.2015.7996](https://doi.org/10.1001/jama.2015.7996).
 - 13 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a Meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2007, 370(9593):1129–1136. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1).
 - 14 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis of randomized trials[J]. *JAMA*, 2007, 298(10):1180–1188. DOI: [10.1001/jama.298.10.1180](https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180).
 - 15 Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *BMJ*, 2011, 342: d1309. DOI: [10.1136/bmj.d1309](https://doi.org/10.1136/bmj.d1309).
 - 16 de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A Meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 134. DOI: [10.1186/s12933-017-0617-4](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4).
 - 17 Hampp C, Pippins J. Pioglitazone and bladder cancer: FDA's assessment[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(2): 117–118. DOI: [10.1002/pds.4154](https://doi.org/10.1002/pds.4154).
 - 18 Legchenko E, Chouvarine P, Borchert P, et al. PPAR-γ agonist pioglitazone reverses pulmonary hypertension and prevents right heart failure via fatty acid oxidation[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(438): eaao0303. DOI: [10.1126/scitranslmed.aao0303](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao0303).
 - 19 Lo SC, Kornelius E, Liao PL, et al. Pioglitazone, SGLT2 inhibitors and their combination for primary prevention of

- cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes: real-world evidence from a nationwide cohort database[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 200: 110685. DOI: [10.1016/j.diabres.2023.110685](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110685).
- 20 Bell DSH, Jerkins T. In praise of pioglitazone: an economically efficacious therapy for type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(11): 3093–3102. DOI: [10.1111/](https://doi.org/10.1111/dom.15222)
- [dom.15222](https://doi.org/10.1111/dom.15222).
- 21 Chen YW, Chen YC, Wu CJ, Chen HH. Massive bilateral pleural effusion associated with use of pioglitazone[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(8):1485–1489. DOI: [10.1016/j.clinthera.2008.08.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.08.003).

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